



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0706540-0 A2**

(22) Data de Depósito: 18/01/2007
(43) Data da Publicação: 29/03/2011
(RPI 2099)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 45/06
A61K 38/08
A61K 31/4188
A61K 41/00
A61P 35/00

(54) Título: **TERAPIA ESPECÍFICA USANDO LIGANTES DE INTEGRINA PARA TRATAR CÂNCER**

(30) Prioridade Unionista: 18/01/2006 EP 06000988.3, 18/01/2006 EP 06001044.4, 20/01/2006 EP 06006003.5, 31/07/2006 EP 06015883.9

(73) Titular(es): Merck Patent GMBH

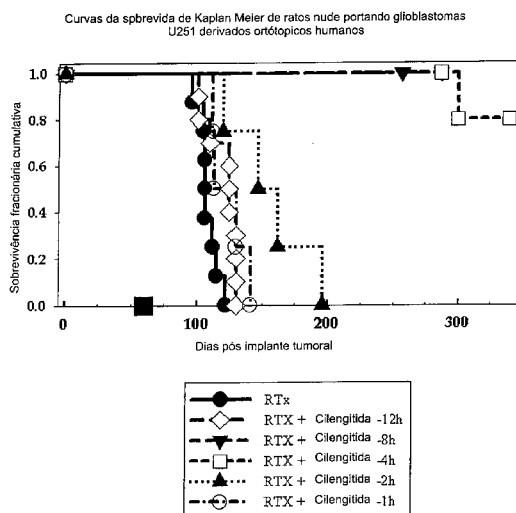
(72) Inventor(es): Andreas Harstrick, Johannes Nippgen, Martin Andreas Picard, Matthias Grell, Michael Weller, Roger Stupp, Simon Goodman, Tom Mikkelsen, Ulrike Grimm

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007001446 de 18/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/084670 de 26/07/2007

(57) Resumo: TERAPIA ESPECIFICA USANDO LIGANTES DE INTEGRINA PARA TRATAR CÂNCER. A presente invenção refere-se a uma terapia de combinação para o tratamento de tumores e metástases tumorais compreendendo administração de ligantes de integrina, preferencialmente integrina antagonistas, junto com agentes co-terapêuticos ou formas de terapia que têm eficácia sinérgica quando administrados consecutivamente com os referidos ligantes, tais como agentes quimioterápicos e ou terapia de radiação. A terapia resulta em um potencial aumento sinérgico do efeito de inibição de cada terapêutico individual sobre a proliferação de células tumorais, produzindo tratamento mais eficaz do que o visto por administração de um componente individual sozinho, simultaneamente ou não no regime de dosagem da presente invenção.



O quadrado preto representa a sobrevida de animais não irradiados



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "TERAPIA ESPECÍFICA USANDO LIGANTES DE INTEGRINA PARA TRATAR CÂNCER".

Campo Técnico da Invenção

5 A presente invenção refere-se a uma forma de terapia específica para o tratamento de tumores (ou tumores) e metástases tumorais compreendendo administração de ligantes de integrina junto com agentes coterapêuticos contra câncer ou outras formas de terapia coterapêutica contra
10 o referido ligante de integrina, tais como agentes quimioterápicos, imunoterapêuticos, incluindo anticorpos, radioimunoconjugados e imunocitocinas e ou terapia de radiação, preferencialmente em uma maneira oportuna controlada. A terapia resultará em um aumento potencial sinérgico do efeito de
15 inibição de cada terapêutico individual sobre proliferação de células endoteliais tumorais e células tumorais, produzindo tratamento mais eficaz do que o visto por administração de componente individual somente, junto ou em outro regime de terapia que o regime da presente invenção.

Antecedentes da Invenção:

20 Sabe-se que as células endoteliais vasculares contêm no mínimo três integrinas RGD-dependentes, incluindo os receptores de vitronectina $\alpha_v\beta_3$ ou $\alpha_v\beta_5$ bem como os receptores de colágeno tipos I e IV $\alpha_v\beta_1$ e $\alpha_2\beta_1$, os receptores de laminina $\alpha_6\beta_1$ e $\alpha_3\beta_1$, e o receptor de fibronectina $\alpha_5\beta_1$ (Davis *et al.*, 1993, J. Cell. Biochem. 51, 206). Sabe-se que a célula de músculo liso contém no mínimo seis integrinas RGD-dependentes, incluindo $\alpha_v\beta_3$ e
25 $\alpha_v\beta_5$.

A inibição da adesão celular in vitro usando anticorpos monoclonais imuno-específicos para várias subunidades de integrina α ou β tem implicado o receptor de vitronectina $\alpha_v\beta_3$ em processos de adesão celular de uma variedade de tipos celulares incluindo células endoteliais microvasculares (Davis *et al.*, 1993, J. Cell. Biol. 51, 206).
30

Integrinas são uma classe de receptores celulares conhecidos por ligar proteínas da matriz extracelular, e mediar interações célula-matriz

extracelular e célula-célula, referidas de modo geral como eventos de adesão celular. Os receptores de integrina constituem uma família de proteínas com partilhadas de complexos de glicoproteínas heterodiméricas associadas de modo não-covalente formadas de subunidades α e β . Sabe-se agora que o

5 receptor de vitronectina, denominado por sua característica original de ligação preferencial a vitronectina, refere-se a quatro integrinas diferentes, designadas $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ e $\alpha_v\beta_8$. $\alpha_v\beta_1$ liga fibronectina e vitronectina. $\alpha_v\beta_3$ liga uma grande variedade de ligantes, incluindo fibrina, fibrinogênio, laminina, trombospondina, vitronectina e fator de von Willebrand. $\alpha_v\beta_5$ liga vitronectina.

10 É evidente que há diferentes integrinas com funções biológicas diferentes bem como diferentes integrinas e subunidades tendo especificidade e função biológicas partilhadas. Um sítio de reconhecimento importante em um ligante para muitas integrinas é a seqüência tripeptídica Arg-Gly-Asp (RGD). RGD é encontrada em todos os ligantes identificados acima para as integrinas re-

15 ceptoras de vitronectina. Foi identificada a base molecular de reconhecimento de RGD por $\alpha_v\beta_3$ (Xiong *et al.*, 2001) Este sítio de reconhecimento de RGD pode ser simulado por (poli)peptídeos lineares e cíclicos que contêm a seqüência RGD. Os peptídeos RGD referidos são conhecidos por serem inibidores ou antagonistas, respectivamente, da função de integrina. É importan-

20 te notar, no entanto, que dependendo da seqüência e da estrutura do peptídeo RGD, a especificidade da inibição pode ser alterada para atingir integrinas específicas. Vários polipeptídeos RGD de especificidade de integrina variável foram descritos, por exemplo, por Cheresh, *et al.*, 1989, Cell 58, 945, Aumailley *et al.*, 1991, FEBS Letts. 291, 50, e em numerosos pedido de

25 patente de patente e patentes (por exemplo, as patentes dos Estados Unidos N^{os} 4.517.686, 4.578.079, 4.589.881, 4.614.517, 4.661.111, 4.792.525; e a patente européia N^o EP 0770 622).

A produção de novos vasos sangüíneos, ou angiogênese, tem um papel-chave no crescimento de doença maligna e isto tem gerado muito

30 interesse no desenvolvimento de agentes que inibem a angiogênese.

Não obstante, embora estejam sendo investigadas várias terapias de combinação utilizando potenciais inibidores da angiogênese, em pro-

vas clínicas e no mercado, os resultados destas terapias não são suficientemente úteis. Portanto, existe a necessidade na técnica de desenvolver combinações adicionais as quais podem apresentar aumento da eficácia e reduzidos efeitos colaterais.

5 É sabido agora que a vasculatura tumoral é diferente da vasculatura do tecido saudável. A vasculatura é característica para o tumor e distinta da vasculatura estável, latente de tecido saudável. Frequentemente é caracterizada por um aumento da expressão e priming de moléculas de adesão celular específica da série alfa-v-integrina, especialmente $\alpha_v\beta_3$ e $\alpha_v\beta_5$. Quando
10 ativadas estas integrinas reforçam a reação celular a fatores de crescimento que dirigem a angiogênese, por exemplo, VEGFA e FGF2: VEGFA foi originalmente denominado fator de permeabilidade vascular, e age através do caminho da SRC quinase aumentando a permeabilidade vascular local. VEGFR2, quando ativado, aumenta a atividade da $\alpha_v\beta_3$ integrina.

15 Além disso, tumores sólidos dependem de uma vasculatura induzida e confinada do hospedeiro para se desenvolver. Esta vasculatura tem propriedades moleculares incomuns que a distinguem da vasculatura normal do hospedeiro: tende a ser ativada, isto é, progredindo através do ciclo celular sob a influência de fatores tumorais derivados como VEGFs, FGFs e outros,
20 e expressa marcadores da ativação endotelial como ICAM, VCAM e Integrinas da série alfa-v, por exemplo, $\alpha_v\beta_3$ e $\alpha_v\beta_5$, em um estado de ligante competente. Tem uma matriz extracelular defeituosa, e é descrita classicamente como permeável. É notável que os tumores frequentemente resistam a terapias aplicadas sistemicamente através da corrente sanguínea, devido
25 à natureza anormal da vasculatura do tumor.

 O processo metastático é um evento multietapas e representa o principal aspecto desagradável do câncer. No momento do diagnóstico, os cânceres frequentemente estão bastante avançados em seu histórico natural, e a presença de metástases é um evento comum. De fato, aproximadamente
30 30% dos pacientes têm metástases detectáveis no momento do diagnóstico clínico e um adicional de 30% dos pacientes têm metástases ocultas. Metástases podem ser disseminadas e podem infestar diferentes órgãos ao

mesmo tempo, ou se localizar em um órgão específico. No caso de doença localizada, cirurgia é o tratamento de escolha; no entanto, recaída e prognóstico dependem de muitos critérios tais como: ressecabilidade, situação clínica do paciente, e número de metástases.

5 Depois da ressecção, é comum a recaída, sugerindo que focos micrometastáticos estão presentes no momento do diagnóstico. Quimioterapia sistêmica é um cenário ideal mas somente poucos pacientes são curados por esta, e na maioria a quimioterapia sistêmica fracassa. Muitas barreiras fisiológicas e parâmetros farmacocinéticos contribuem para reduzir sua
10 eficácia.

 O fígado, pulmões e linfonodos são órgãos de filtração e portanto inclinados a metastasização. A pobre quimossensibilidade das metástases, peculiarmente as de origem colorretal tem forçado muitos pesquisadores a usar métodos para aumentar o tempo e a concentração dos fármacos.
15 A necessidade de reduzir ou limitar os efeitos colaterais para este importante e delicado órgão levou ao desenvolvimento da técnica de isolamento do fígado para perfusão de agentes antineoplásicos. (K. R. Aigner, *Isolated liver perfusion*. In: Morris DL, McArdle CS, Onik GM, eds. *Hepatic Metastases*. Oxford: Butterworth Heinemann, 1996. 101-107). Desde 1981, modificações
20 e aprimoramentos técnicos têm sido introduzidos continuamente. Metástases do fígado podem ser de origem diferente e sua quimossensibilidade pode variar de acordo com o tipo histológico e sua resposta em presença de calor.

 Ainda existe uma necessidade crescente na técnica de modo a desenvolver novas estratégias terapêuticas para tratar câncer, especialmente metástases sistemicamente.
25

 O objetivo da presente invenção portanto foi desenvolver uma nova estratégia similar. Deve ser aplicável a tratamento sistêmico, e deve reduzir a dose e/ou aumentar a eficiência dos agentes terapêuticos contra câncer a serem aplicados. Um objetivo adicional foi normalizar a vasculatura
30 tumor para aumentar a liberação de terapêuticos tumorais sistêmicos, isto é, restabelecer a vasculatura tumoral para a funcionalidade da vasculatura de tecido não tumoral.

Portanto, é um objeto preferencial da presente invenção proporcionar um tratamento mais eficaz e melhor tolerado para pacientes de câncer levando a aumento da sobrevida livre de progressão (em inglês, PFS), QOL e aumento da sobrevida média.

5 Breve Descrição dos Desenhos:

A figura 1 mostra os resultados dos experimentos de programação de cilengitida e radioterapia do modelo de glioblastoma ortotópico de rato. Os resultados também são mostrados na Tabela 1.

10 A figura 2 mostra os resultados de um estudo clínico em glioblastoma (GBM). Os resultados também são mostrados no Exemplo 3.

Sumário da Invenção:

15 A presente invenção descreve pela primeira vez um novo tratamento farmacêutico o qual se baseia no novo conceito em terapia tumoral para administrar a um indivíduo em uma quantidade terapeuticamente eficaz um ligante de integrina antes da aplicação de um agente coterapêutico contra câncer.

20 Foi visto surpreendentemente que a vasculatura do tumor podem ser normalizada funcionalmente por ligantes de integrina aplicados sistemicamente conforme definido abaixo. As funções dos inibidores de integrina referidos, também referidos como ligantes de integrina no contexto da presente invenção, aumentam a quantidade de agentes citotóxicos e agentes outros coterapêuticos contra câncer penetrando no tumor. Além disso, foi demonstrado que eles aumentam os números de leucócitos que penetram no tumor depois de terapia sistêmica com imunocitocinas, e podem aumentar diretamente as quantidades de anticorpos penetrando no compartimento tumoral em terapia de anticorpos antitumorais, ou aumentar o acesso a vacinas antitumorais.

25 Embora não sabido atualmente, existe a possibilidade de que esta normalização funcional da vasculatura do tumor possa levar a uma maior concentração de oxigênio no tumor, e permitir que terapias dependentes de oxigênio como radioterapia de feixe externo se tornem mais eficazes.

O "agente de normalização funcional" da presente invenção é

definido empiricamente aqui como um reagente tendo por alvo alfa-v-integrinas dentro do compartimento tumoral, que aumentam os níveis de terapêuticos tumorais sistêmicos ou de bioindicadores específicos de uma terapia sistêmica dentro do tumor. O aumento da terapêutica local supera os mecanismos de resistência tumoral, e reforçam o índice terapêutico. Por exemplo, a terapêutica sistêmica pode ser um reagente quimioterápico clássico, algumas imunocitocinas, uma imunotoxina, ou uma radioimunoterapia e etc.

Em uma modalidade a presente invenção refere-se a uma composição compreendendo como o agente coterapêutico compostos terapeuticamente ativos, preferencialmente selecionados entre o grupo consistindo em agentes citotóxicos, agentes quimioterápicos e agentes imunotóxicos, e conforme pode ser o caso outros compostos farmacologicamente ativos os quais podem reforçar a eficácia dos agentes referidos ou reduzir os efeitos colaterais dos agentes referidos.

Portanto, na mesma modalidade a presente invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo um ligante de integrina, preferencialmente quaisquer dos ligantes de $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$ ou $\alpha_v\beta_8$ integrina receptores, mais preferencialmente um peptídeo linear ou cíclico contendo RGD, ainda mais preferencialmente inibidores de integrina contendo RGD, mais preferencialmente o peptídeo cíclico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val).

De acordo com a presente invenção composições terapeuticamente ativas também podem ser proporcionadas por meio de um kit farmacêutico compreendendo um pacote compreendendo um ou mais dos ligantes de integrina referidos, e um ou mais agentes citotóxico e/ou quimioterápicos e/ou imunotóxicos em embalagens únicas ou em recipientes separados. A terapia com estas combinações pode incluir opcionalmente tratamento com radiação com ou sem um agente coterapêutico adicional conforme definido acima.

A invenção refere-se além disso a uma nova forma de terapia compreendendo a administração de um ligante de integrina antes da radiote-

rapia.

Nesta nova forma de terapia compreendendo a administração de um ligante de integrina antes da radioterapia, é uma característica preferencial que o ligante de integrina seja administrado antes do agente coterapêutico contra câncer adicional. Neste contexto, de acordo com a presente invenção, radiação, ou, radioterapia deve ser entendido como um agente coterapêutico contra câncer.

De modo geral, esta aplicação anterior ocorre 1 a 8 horas (h), preferencialmente 1 a 5 h, e mais preferencialmente 1 a 3 h antes da aplicação do agente coterapêutico contra câncer adicional. Ainda mais preferencialmente, esta aplicação anterior ocorre 2 a 8 horas (h), preferencialmente 2 a 6 h, e mais preferencialmente 2 a 4 h antes da aplicação do agente coterapêutico contra câncer adicional, tal como 1 a 2 h, 2 a 3 h, 3 a 6 h, 2 a 5 h ou 3 a 7 h antes da aplicação do agente terapêutico contra câncer adicional. Com respeito à invenção, esta aplicação ou administração anterior também é referida como "administração oportuna" ou "aplicação oportuna".

Conforme é mostrado pelos dados contidos neste pedido de patente, o efeito de acordo com a invenção é obtido em animais não-humanos, especialmente ratos, se esta aplicação anterior ocorrer preferencialmente 1 a 8 horas (h), preferencialmente 1 a 5 h, e mais preferencialmente 1 a 3 h antes da aplicação do agente coterapêutico contra câncer adicional; e ainda mais preferencialmente esta aplicação anterior ocorre 2 a 8 horas (h), preferencialmente 2 a 6 h, e mais preferencialmente 2 a 4 h antes da aplicação do agente coterapêutico contra câncer adicional, tais como 1 a 2 h, 2 a 3 h, 3 a 6 h, 2 a 5 h ou 3 a 7 h antes da aplicação do agente terapêutico contra câncer adicional. Com respeito à invenção, esta aplicação ou administração anterior também é referida como "administração oportuna" ou "aplicação oportuna".

No entanto, os dados destes experimentos com animais humanos preferencialmente mostram que o tempo da "aplicação anterior" descrita e discutida acima/abaixo pode ser retardado ou multiplicado pelo fator 1 a 4 e especialmente 2 a 4. Esta diferença na resposta ou tempo de resposta en-

tre animais não-humanos, especialmente roedores, tais como ratos, e animais humanos é conhecida e extensivamente discutida na técnica. Apesar da requerente não desejar ser limitada por esta teoria, ela acredita que esta diferença seja no mínimo em parte causada pelo comportamento farmacocinético diferente das diferentes espécies, o qual entre outros se reflete em diferentes meias-vidas ($t_{1/2}$) nos diferentes tipos de animais. Por exemplo, para compostos tais como ciclopeptídeos, as meias-vidas em ratos geralmente são na faixa de 10 a 30 minutos, ao passo que as meias-vidas em animais humanos para os mesmos compostos são dentro de 2 a 6 horas e especialmente 3 a 4 horas.

Por conseguinte, um objeto deste pedido de patente é um método de tratamento e/ou um método de fabricação conforme descrito acima/abaixo, em que a aplicação anterior ocorre preferencialmente 1 a 32 horas (h), preferencialmente 2 a 32 h, mais preferencialmente 2 a 24 h, ainda mais preferencialmente 4 a 24 h, ainda mais preferencialmente 6 a 20 h e especialmente 6 a 16 h, antes da aplicação do agente coterapêutico contra câncer adicional; ou alternativamente preferencialmente esta aplicação anterior ocorre 6 a 32 horas (h), preferencialmente 10 a 24 h, e mais preferencialmente 12 a 20 h antes da aplicação do agente coterapêutico contra câncer adicional. Com respeito à invenção, esta aplicação ou administração referida também é referida como "administração oportuna" ou "aplicação oportuna"

Um objeto adicional deste pedido de patente é um método de tratamento e/ou um método de fabricação conforme descrito acima/abaixo, em que a aplicação anterior ocorre preferencialmente 18 a 23 h horas (h), preferencialmente 20 a 23 h, mais preferencialmente 20 a 22 h antes da aplicação do agente coterapêutico contra câncer adicional; ou alternativamente preferencialmente esta aplicação anterior ocorre 25 a 32 h horas (h), preferencialmente 25 a 30 h, e mais preferencialmente 26 a 30 h antes da aplicação do agente coterapêutico contra câncer adicional. Com respeito à invenção, esta aplicação ou administração referida também é referida como "administração oportuna" ou "aplicação oportuna"

No entanto, em um aspecto mais preferencial da presente inven-

ção, a administração oportuna (independente de se o paciente é um animal humano ou não-humano) do ligante de integrina específico ocorre 1 a 10 horas (h), preferencialmente 2 a 8 h, mais preferencialmente 2 a 6 h, ainda mais preferencialmente 3 a 8 h, ainda mais preferencialmente 3 a 6 h e especialmente 4 a 8 h antes da aplicação do um ou mais agentes coterapêuticos contra câncer, por exemplo, 1 a 2 h, 1 a 3 h, 1 a 4 h, 2 a 3 h, 2 a 4 h, 2 a 6 h, 2 a 8 h, 2 a 10 h, 3 a 4 h, 3 a 10 h, 4 a 6 h, 4 a 10 h, 5 a 8 ou 5 a 10 h. Isto é especialmente preferencial se o um ou mais agentes coterapêuticos contra câncer compreendem radiação de feixe externo ou consistem em radiação de feixe externo. Com respeito à invenção, esta aplicação ou administração referida também é referida como "administração oportuna" ou "aplicação oportuna".

Com respeito à referida administração oportuna ou aplicação oportuna (do ligante de integrina específico), as horas dadas para a referida administração anterior ou aplicação preferencialmente refere-se ao início ou começo da respectiva administração ou aplicação. Por conseguinte, por exemplo, uma administração do ligante de integrina específico iniciando três horas antes da aplicação do respectivo agente coterapêutico contra câncer deve ser considerada como uma administração oportuna ou aplicação oportuna 3 h antes da aplicação do um ou mais agentes coterapêuticos contra câncer de acordo com a invenção, mesmo se o ligante de integrina específico for administrado por Infusão i. v. que leva uma hora ou duas horas para ser completada. Esta definição de aplicação anterior/administração anterior está em perfeito acordo com o entendimento daqueles versados na técnica.

Se no mínimo um ligante de integrina específico é administrado ao paciente em uma administração oportuna conforme descrito aqui, preferencialmente é oportuna com respeito ao um ou mais agentes coterapêuticos contra câncer com o qual é combinado. Com respeito à administração oportuna do ligante de integrina específico em combinação com dois ou mais agentes coterapêuticos contra câncer, preferencialmente é oportuna com respeito ao dois ou mais agentes coterapêuticos contra câncer, mais preferencialmente oportuna com respeito a no mínimo um dos agentes coterapêuticos.

ticos contra câncer. Se um ou mais agentes coterapêuticos contra câncer compreendem radioterapia, especialmente radioterapia conforme descrito aqui, a administração oportuna preferencialmente refere-se no mínimo à radioterapia.

- 5 Especial e preferencialmente, a administração oportuna do ligante de integrina específico refere-se a radioterapia como o coterapêutico contra câncer oportunamente relevante. Por conseguinte, na administração oportuna, a administração anterior do ligante de integrina específico preferencialmente refere-se a um tempo antes da administração de radioterapia. No
- 10 entanto, em muitos casos, pode ser vantajoso também administrar o um ou mais agentes coterapêuticos contra câncer adicionais diferentes de radioterapia dentro da janela de tempo dada pela administração oportuna do ligante de integrina específico e a administração ou liberação da radioterapia.

- 15 Com referência à administração oportuna de no mínimo um ligante de integrina específico, preferencialmente um ligante de integrina específico selecionado entre o grupo consistindo em ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), os derivados, solvatos e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, e os agentes coterapêuticos contra câncer temozolomida e radioterapia, a administração oportuna de no mínimo um ligante de integrina específico
- 20 cífico preferencialmente refere-se à administração ou liberação da radioterapia, e mais preferencialmente à administração ou liberação de radioterapia e à administração da temozolomida.

- 25 Mais preferencialmente, a administração oportuna do ligante de integrina específico refere-se à administração do ligante de integrina específico e à radioterapia, e o agente coterapêutico contra câncer adicional, por exemplo temozolomida, é preferencialmente administrado depois da administração do ligante de integrina específico, tal como 1 a 2 ou 1 a 3 horas depois da administração deste ligante de integrina específico, mas preferencialmente antes da administração ou liberação da radioterapia, preferencialmente
- 30 mente no mínimo dentro de uma hora antes da administração ou liberação da radioterapia, e mais preferencialmente no mínimo 1 hora antes da radioterapia, por exemplo 1 a 2 ou 1 a 3 h antes da administração ou liberação da

radioterapia.

Se dois ou mais ligantes de integrina específicos são administrados em uma administração oportuna conforme descrito aqui, a administração e oportuna preferencialmente refere-se no mínimo a um dos ligantes de integrina específicos e mais preferencialmente aos dois ou mais ligantes de integrina específicos a serem administrados na administração oportuna conforme descrito aqui.

Deve ser entendido que a administração de qualquer combinação da presente invenção pode ser acompanhada opcionalmente por terapia de radiação, em que o tratamento de radiação pode ser feito preferencialmente depois da administração do ligante de integrina. A administração dos diferentes agentes da terapia de combinação de acordo com a invenção também pode ser realizada opcional) substancial, simultânea ou sequencialmente.

É sabido que tumores fazem surgir vias alternativas para seu desenvolvimento e crescimento. Se uma via for bloqueada freqüentemente eles têm a capacidade de trocar para outra via expressando e usando outros receptores e caminhos de sinalização. Portanto, as combinações farmacêuticas da presente invenção podem bloquear várias das referidas estratégias de desenvolvimento possíveis do tumor e proporcionam conseqüentemente vários benefícios terapêuticos. As combinações de acordo com a presente invenção são úteis para tratar e prevenir tumores, distúrbios semelhantes a tumor e de neoplasia e metástases tumorais, as quais se desenvolvem e crescem por ativação de seus receptores hormonais relevantes os quais estão presentes sobre a superfície das células tumorais.

Preferencialmente, os diferentes agentes combinados da presente invenção são administrados em uma baixa dose, isto é, em uma dose menor do que tem sido usado convencionalmente em situações clínicas. Um benefício de reduzir a dose dos compostos, composições, agentes e terapias da presente invenção administrados a um indivíduo inclui uma redução na incidência de efeitos adversos associados com maiores dosagens. Por exemplo, pela redução da dosagem de um agente descrito acima e abaixo,

resultará uma redução na frequência e na gravidade de náusea e vômito quando comparadas com as observadas em maiores dosagens. Reduzindo a incidência de efeitos adversos, espera-se uma melhora na qualidade de vida de um paciente com câncer. Benefícios adicionais de reduzir a incidência de efeitos adversos incluem uma melhora na aceitação do paciente, uma redução no número de hospitalizações necessárias para o tratamento de efeitos adversos, e uma redução na administração de agentes analgésicos necessários para tratar dor associada com os efeitos adversos. Alternativamente, os métodos e combinação da presente invenção também podem maximizar o efeito terapêutico em maiores doses.

Tumores, preferencialmente apresentando um aumento da expressão e priming de moléculas de adesão celular específicas da série de alfa-v-integrinas, especialmente $\alpha_v\beta_3$ e $\alpha_v\beta_5$ em sua vasculatura podem ser tratados com sucesso pelas combinações e regime terapêutico de acordo com a invenção. As combinações dentro do tratamento farmacêutico de acordo com a invenção mostram um efeito sinérgico surpreendente. Ao administrar a combinação de fármacos podem ser observados real encolhimento e desintegração do tumor durante estudos clínicos ao passo que não foram detectáveis significativas reações adversas a fármacos.

Modalidades preferenciais da presente invenção refere-se a:

Um método para a produção de um medicamento para o uso oportuno e combinado como uma terapia de combinação para o tratamento de câncer, o medicamento compreendendo, preferencialmente em duas formas de aplicação distintas (separadas),

- a) uma composição contende no mínimo um ligante de integrina específico, e
 - b) no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a),
- em que a) é administrado 1 a 8 horas (h), preferencialmente 1 a 5 h, e mais preferencialmente 1 a 3 h antes da aplicação de b).

Um método preferencial para a produção de um medicamento para o uso oportuno e combinado como uma terapia de combinação para o

tratamento de câncer, o medicamento compreendendo, preferencialmente em duas formas de aplicação distintas (separadas),

- a) uma composição contende no mínimo um ligante de integrina específico, e
- 5 b) no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a), em que a) é administrado 1 a 8 horas (h), preferencialmente 2 a 6 h, e mais preferencialmente 2 a 4 h antes da aplicação de b).

Outro método preferencial para a produção de um medicamento para o uso oportuno e combinado como uma terapia de combinação para o tratamento de câncer, o medicamento compreendendo, preferencialmente em duas formas de aplicação distintas (separadas),

- a) uma composição contende no mínimo um ligante de integrina específico, e
- 10 b) no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a), em que a) é administrado 2 a 8 horas (h), preferencialmente 3 a 6 h, e mais preferencialmente 3 a 4 h antes da aplicação de b).

Um referido medicamento em que no mínimo um ligante de integrina é selecionado entre o grupo consistindo em α_v inibidores de integrina, preferencialmente $\alpha_v\beta_3$ inibidores, mais preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal).

Um referido medicamento em que no mínimo um agente coterapêutico contra câncer é selecionado entre o grupo consistindo em agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos, agentes imunotóxicos e radioterapia.

Um o referido medicamento preferencial em que no mínimo um agente coterapêutico contra câncer é selecionado entre o grupo consistindo em agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos e agentes imunotóxicos.

Outro medicamento preferencial similar em que no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a) é radioterapia.

Um método para o tratamento de câncer caracterizado por tratar

um sujeito que necessite do mesmo com uma quantidade terapeuticamente eficaz de no mínimo um ligante de integrina a) e no mínimo um agente coterapêutico contra câncer b) em que a) é administrado 1 a 8 horas (h), preferencialmente 1 a 5 h, e mais preferencialmente 1 a 3 h antes da aplicação de b).

Um método preferencial para o tratamento de câncer caracterizado por tratar um sujeito que necessite do mesmo com uma quantidade terapeuticamente eficaz de no mínimo um ligante de integrina a) e no mínimo um agente coterapêutico contra câncer b) em que a) é administrado 2 a 8 horas (h), preferencialmente 2 a 5 h, e mais preferencialmente 2 a 4 h antes da aplicação de b).

Outro método preferencial para o tratamento de câncer caracterizado por tratar um sujeito que necessite do mesmo com uma quantidade terapeuticamente eficaz de no mínimo um ligante de integrina a) e no mínimo um agente coterapêutico contra câncer b) em que a) é administrado 3 a 8 horas (h), preferencialmente 3 a 5 h, e mais preferencialmente 3 a 4 h antes da aplicação de b).

Outro método preferencial para o tratamento de câncer caracterizado por tratar um sujeito que necessite do mesmo com uma quantidade terapeuticamente eficaz de no mínimo um ligante de integrina a) e no mínimo um agente coterapêutico contra câncer b) em que a) é administrado 4 a 8 horas (h), preferencialmente 4 a 7 h, e mais preferencialmente 4 a 6 h antes da aplicação de b).

Um método referido em que no mínimo um ligante de integrina é selecionado entre o grupo consistindo em α_v inibidores de integrina, preferencialmente $\alpha_v\beta_3$ inibidores, mais preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal).

Um método referido em que no mínimo um agente coterapêutico contra câncer é selecionado entre o grupo consistindo em agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos, agentes imunotóxicos e radioterapia.

Uma série para o tratamento de câncer compreendendo formas de dosagens independentes de:

- a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de no mínimo um ligante de integrina preferencialmente sendo selecionado entre o grupo consistindo em α_v inibidores de integrina, preferencialmente $\alpha_v\beta_3$ inibidores, mais preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), e
- 5 b) uma quantidade terapeuticamente eficaz de no mínimo um agente co-terapêutico adicional contra câncer diferente do ligante de integrina de a), selecionado entre o grupo consistindo em agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos, agentes imunotóxicos,
- em que a) é administrado 1 a 8 horas (h), preferencialmente 1 a 5 h, e mais
- 10 preferencialmente 1 a 3 h antes da aplicação de b).

Uma série para o tratamento de câncer compreendendo formas de dosagens independentes de:

- a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de no mínimo um ligante de integrina preferencialmente sendo selecionado entre o grupo consistindo em α_v inibidores de integrina, preferencialmente $\alpha_v\beta_3$ inibidores, mais preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), e
- 15 b) uma quantidade terapeuticamente eficaz de no mínimo um agente co-terapêutico adicional contra câncer diferente do ligante de integrina de a), selecionado entre o grupo consistindo em agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos, agentes imunotóxicos,
- 20 em que a) é administrado 2 a 8 horas (h), preferencialmente 2 a 5 h, e mais preferencialmente 2 a 4 h antes da aplicação de b).

Uma série para o tratamento de câncer compreendendo formas de dosagens independentes de:

- 25 a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de no mínimo um ligante de integrina preferencialmente sendo selecionado entre o grupo consistindo em α_v inibidores de integrina, preferencialmente $\alpha_v\beta_3$ inibidores, mais preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), e
- b) uma quantidade terapeuticamente eficaz de no mínimo um agente co-terapêutico adicional contra câncer diferente do ligante de integrina de
- 30 a), selecionado entre o grupo consistindo em agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos, agentes imunotóxicos,

em que a) é administrado 3 a 8 horas (h), preferencialmente 3 a 5 h, e mais preferencialmente 3 a 4 h antes da aplicação de b).

Uma série para o tratamento de câncer compreendendo formas de dosagens independentes de:

- 5 a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de no mínimo um ligante de integrina preferencialmente sendo selecionado entre o grupo consistindo em α_v inibidores de integrina, preferencialmente $\alpha_v\beta_3$ inibidores, mais preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), e
- 10 b) uma quantidade terapeuticamente eficaz de no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente do ligante de integrina de a), selecionado entre o grupo consistindo em agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos, agentes imunotóxicos,

em que a) é administrado 4 a 8 horas (h), preferencialmente 4 a 7 h, e mais preferencialmente 4 a 6 h antes da aplicação de b).

- 15 A série referida é adicionalmente caracterizada pelo fato de que será vantajoso dar instruções detalhadas a e como usar o agente coterapêutico contra câncer, por exemplo, radioterapia, em conexão com o ligante de integrina sob a forma de algumas embalagens específicas, bulas de pacotes específicas e similares.

- 20 Portanto, uma modalidade preferencial adicional da presente invenção é um medicamento consistindo em um ligante de integrina como um ingrediente ativo, designado para ser aplicado antes de um agente coterapêutico contra câncer adicional, por exemplo, radioterapia, e contido em um recipiente ou similar, o recipiente dando em forma de detalhadas instruções por escrito e/ou outras informações técnicas como usar o referido medicamento em combinação com radioterapia, por exemplo, com respeito ao
- 25 esquema de aplicação acima.

- 30 Uma modalidade preferencial adicional da presente invenção é o uso de no mínimo um ligante de integrina a) e no mínimo um agente coterapêutico contra câncer b) para a preparação de um medicamento para o tratamento de câncer, no mínimo um ligante de integrina preferencialmente sendo selecionado entre o grupo consistindo em inibidores de integrina α_v ,

preferencialmente $\alpha_v\beta_3$ inibidores, mais preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e o agente coterapêutico contra câncer b) sendo selecionado entre o grupo consistindo em agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos e/ou agentes imunotóxicos, em que a) é administrado 1 a 8 horas (h),
 5 preferencialmente 1 a 5 h, e mais preferencialmente 1 a 3 h antes da aplicação de b), e a) e b) são proporcionados e/ou formulados em (para) formas de aplicação separadas.

Um referido uso em que o órgão é fígado e o câncer é carcinoma hepatocelular.

10 Uma modalidade preferencial da presente invenção portanto refere-se a uma composição farmacêutica correspondente, em que o referido ligante de integrina é um inibidor de integrina $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$ ou $\alpha_v\beta_8$; uma composição farmacêutica correspondente, em que o referido inibidor de integrina é um peptídeo linear ou cíclico contendo RGD; e, como uma modalidade
 15 específica e muito preferencial, uma composição farmacêutica referida, em que o referido ligante de integrina é ciclo(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), opcionalmente em recipientes ou pacotes separados, um agente quimioterápico selecionado entre qualquer um dos compostos do grupo: cisplatina, doxorrubicina, gencitabina, docetaxel, paclitaxel, bleomicina; e uma composição
 20 farmacêutica correspondente, opcionalmente em recipientes ou pacotes separados, em que o referido inibidor de integrina é um anticorpo ou um derivado funcionalmente intacto do mesmo, compreendendo um sítio de ligação o qual liga a um epitopo de um receptor de integrina, preferencialmente selecionado entre o grupo de anticorpos ou seus derivados bi- ou monovalentes (Fab'2)-(Fab'): LM609, Vitaxin, Abegrin, Abciximab (7E3), P1F6,
 25 14D9.F8, CNTO95, versões humanizadas, quiméricas e deimunizadas dos mesmos incluídas.

Em outra modalidade da presente invenção o agente quimioterápico pode ser melfalan ou $TNF\alpha$, preferencialmente aplicado em combinação.
 30

Deve ser entendido que todos os agentes coterapêuticos contra câncer independente de sua natureza podem ser usados em combinação.

Por exemplo, pode-se usar cisplatina, doxorrubicina, gencitabina, docetaxel, paclitaxel, bleomicina junto com $\text{TNF}\alpha$.

5 Uma modalidade preferencial da presente invenção refere-se a um pacote para uso em terapia contra câncer compreendendo no mínimo um ligante de integrina, preferencialmente um agente inibidor de receptor de integrina $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$ ou $\alpha_v\beta_8$, mais preferencialmente um peptídeo linear ou cíclico contendo RGD, especialmente ciclo(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal); opcionalmente compreendendo adicionalmente um pacote compreendendo um agente citotóxico.

10 Uma modalidade preferencial adicional da presente invenção refere-se a um kit farmacêutico correspondente, em que o referido ligante de integrina é um anticorpo ou um derivado ativo do mesmo, preferencialmente selecionado entre o grupo de anticorpos: LM609, P1F6, e 14D9.F8 bem como Vitaxin, Abegrin, CNTO95, Abciximab.

15 Uma modalidade preferencial da presente invenção refere-se a uma modalidade específica da invenção, um kit farmacêutico específico, compreendendo

(i) um pacote compreendendo ciclo(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal),
(ii) um pacote compreendendo no mínimo um agente quimioterápico o qual é selecionado entre qualquer um dos compostos do grupo: cisplatina, doxorrubicina, gencitabina, docetaxel, paclitaxel, bleomicina e 5FU, opcionalmente em combinação com $\text{TNF}\alpha$, para o tratamento de câncer através do esquema de aplicação da presente invenção.

20

Em uma modalidade preferencial adicional o kit compreende melfalan e/ou $\text{TNF}\alpha$ como agentes coterapêuticos contra câncer.

25

Uma modalidade preferencial adicional da presente invenção refere-se ao uso de uma composição farmacêutica ou um kit farmacêutico conforme definido acima, abaixo e nas reivindicações, para a fabricação de um medicamento para tratar tumores e metástases tumorais em que o ligante de integrina a) é administrado 1 a 8 horas (h), preferencialmente 1 a 5 h, e mais preferencialmente 1 a 3 h antes da aplicação do agente coterapêutico contra câncer b).

30

Outra modalidade preferencial adicional da presente invenção refere-se ao uso de uma composição farmacêutica ou um kit farmacêutico conforme definido acima, abaixo e nas reivindicações, para a fabricação de um medicamento para tratar tumores e metástases tumorais em que o ligante de integrina a) é administrado 2 a 8 horas (h), preferencialmente 2 a 6 h, e mais preferencialmente 2 a 4 h antes da aplicação do agente coterapêutico contra câncer b).

Uma modalidade preferencial adicional da presente invenção refere-se a um tratamento farmacêutico ou método para tratar tumores ou metástases tumorais em um paciente, o tratamento ou método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente ou agentes tendo

- (i) especificidade para ligante de integrina, e
 - (ii) um agente coterapêutico contra câncer
- em que a) é administrado 1 a 8 horas (h), preferencialmente 1 a 5 h, e mais preferencialmente 1 a 3 h antes da aplicação de b).

Outra modalidade preferencial adicional da presente invenção refere-se a um tratamento farmacêutico ou método para tratar tumores ou metástases tumorais em um paciente, o tratamento ou método compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente ou agentes tendo

- (i) especificidade para ligante de integrina, e
 - (ii) um agente coterapêutico contra câncer
- em que a) é administrado 2 a 8 horas (h), preferencialmente 2 a 6 h, e mais preferencialmente 2 a 4 h antes da aplicação de b).

O agente coterapêutico contra câncer opcionalmente é um citotóxico, preferencialmente agente quimioterápico, e o referido agente (i) é um inibidor de integrina $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ ou um $\alpha_v\beta_6$ ou um agente bloqueador de VEGF receptor.

Uma modalidade preferencial adicional da presente invenção refere-se a um método correspondente, em que o referido ligante de integrina é ciclo(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), e é opcionalmente administrado junto

com um fármaco citotóxico selecionado entre o grupo: cisplatina, doxorrubicina, gencitabina, docetaxel, paclitaxel, bleomicina.

O tratamento farmacêutico usando as composições farmacêuticas e kits de acordo com a invenção pode ser acompanhado, simultânea ou
5 sequencialmente, por uma terapia de radiação.

A terapia de radiação pode ser o único agente coterapêutico a ser aplicado junto com o ligante de integrina.

As combinações farmacêuticas e métodos da presente invenção proporcionam vários benefícios. As combinações de acordo com a presente
10 invenção são úteis no tratamento e na prevenção de tumores, distúrbios semelhantes a tumores e de neoplasia. Preferencialmente, os diferentes agentes combinados da presente invenção são administrados em combinação em uma baixa dose, isto é, em uma dose menor do que tem sido usado convencionalmente em situações clínicas. Um benefício de reduzir a dose dos com-
15 postos, composições, agentes e terapias da presente invenção administrados a um mamífero inclui uma redução na incidência de efeitos adversos associados com maiores dosagens. Por exemplo, pela diminuição da dosagem de um agente quimioterápico tal como metotrexato, doxorrubicina, gencitabina, docetaxel, paclitaxel, bleomicina, cisplatina e/ou Melphalan, resulta-
20 rá uma redução na frequência e na gravidade da náusea e vômito quando comparada com as observadas em maiores dosagens. Benefícios similares são contemplados para os compostos, composições, agentes e terapias em combinação com os antagonistas de integrina da presente invenção. Diminuindo a incidência de efeitos adversos, é contemplada uma me-
25 lhora na qualidade de vida de um paciente com câncer. Benefícios adicionais de diminuir a incidência de efeitos adversos incluem uma melhora na aceitação do paciente, uma redução no número de hospitalizações necessárias para o tratamento de efeitos adversos, e uma redução na administração de agentes analgésicos necessários para tratar dor associada com os efeitos
30 adversos.

Alternativamente, os métodos e a combinação da presente invenção também podem maximizar o efeito terapêutico em maiores doses.

Descrição Detalhada da Invenção

Caso não salientado de modo diverso, os termos e expressões usados nesta invenção preferencialmente têm os significados e definições conforme dado abaixo. Além disso, estas definições e significados descrevem a invenção em modalidade s preferenciais incluídas mais detalhes.

Caso não salientado de modo diverso, a referência a um composto a ser usado de acordo com a invenção preferencialmente inclui a referência a os derivados, solvatos e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo. Caso não salientado de modo diverso, a referência aos ligantes de integrina, antagonistas de integrina, agonistas de integrina, bem como a referência aos agentes coterapêuticos contra âncer que são compostos, preferencialmente inclui os derivados, solvatos e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo. Ainda mais preferencialmente, a referência ao ligante de integrina ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) também inclui os derivados, solvatos e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, mais preferencialmente os solvatos e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo e especial e preferencialmente os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, caso não indicado de modo diverso.

Por "terapia de combinação" se indica preferencialmente uma combinação de no mínimo duas formas de terapia distintas assim combinadas de modo a formar um único conceito terapêutico em uma maneira consecutiva oportuna controlada.

Em uma modalidade preferencial da presente invenção isto significa a combinação de um ligante de integrina com um agente coterapêutico adicional. É importante observar que "terapia de combinação" preferencialmente não significa uma composição farmacêutica ou medicamento distinto e/ou único. A título de contraste, em uma modalidade preferencial da presente invenção o ligante de integrina e o agente coterapêutico adicional são proporcionados em recipientes distintos, embalagens, medicamentos, formulações ou equivalentes. Igualmente, a combinação de terapia de ligante de integrina com terapia de radiação preferencialmente se situa dentro do significado de "terapia de combinação" da presente invenção.

"Formas de terapia" preferencialmente são quaisquer meios, usos e/ou formulações para tratar câncer conhecidas na técnica. Pelo termo "formas distintas de terapia" portanto se indica que são combinados dois meios, usos e/ou formulações diferentes para tratar câncer. No contexto da presente invenção é preferencial que a primeira forma de terapia a ser aplicada tenha atividade antiintegrina (sinônimo: ligante de integrina), e seja aplicada antes da segunda forma de terapia, preferencialmente seguindo o esquema conforme detalhado acima.

O termo "composição compreendendo radioterapia" preferencialmente significa simplesmente que subsequente ao ligante de integrina é aplicada radioterapia. Portanto, o termo "composição compreendendo radioterapia" no contexto da presente invenção preferencialmente não se aplica a uma composição farmacêutica como tal, mas a uma composição farmacêutica a ser usada em combinação com radioterapia.

Com "agente coterapêutico contra câncer" ou "agente coterapêutico" preferencialmente se indica um agente citotóxico, quimioterápico ou imunotóxico. Igualmente preferencial é radioterapia.

Um "receptor" ou "molécula receptora" é preferencialmente uma proteína ou glicoproteína solúvel ou ligada a membrana ou associada a membrana compreendendo um ou mais domínios aos quais um ligante liga para formar um complexo receptor-ligante. Por ligação do ligante, o qual pode ser um agonista ou um antagonista, o receptor é ativado ou inativado e pode iniciar ou bloquear o caminho de sinalização.

Por "ligante" ou "ligante de receptor" se indica preferencialmente um composto natural ou sintético o qual liga uma molécula receptora para formar um complexo receptor-ligante. O termo ligante inclui agonistas, antagonistas, e compostos com atividade parcial agonista/antagonista.

Um "agonista" ou "agonista de receptor" é preferencialmente um composto natural ou sintético o qual liga o receptor para formar um complexo receptor-agonista ativando o referido receptor e o complexo receptor-agonista, respectivamente, iniciando um caminho de sinalização e processos biológicos adicionais.

Por "antagonista" ou "antagonista de receptor" se indica preferencialmente composto natural ou sintético que tem um efeito biológico oposto ao de um agonista. Um antagonista liga o receptor e bloqueia a ação de um agonista de receptor competindo com o agonista pelo receptor. Um antagonista é definido por sua capacidade para bloquear as ações de um agonista. Um antagonista de receptor também pode ser um anticorpo ou um fragmento imunoterapeuticamente eficaz do mesmo. Antagonistas preferenciais de acordo com a presente invenção são citados e discutidos abaixo.

O termo "antagonistas/inibidores de integrina" ou "antagonistas/inibidores de receptores de integrina" preferencialmente refere-se a uma molécula natural ou sintética, preferencialmente uma molécula sintética, que bloqueia e inibe um receptor de integrina. Em alguns casos, O termo inclui antagonistas dirigidos para os ligantes dos referidos receptores de integrina (tais como para $\alpha_v\beta_3$: vitronectina, fibrina, fibrinogênio, fator de von Willebrand, trombospondina, laminina; para $\alpha_v\beta_5$: vitronectina; para $\alpha_v\beta_1$: fibronectina e vitronectina; para $\alpha_v\beta_6$: fibronectina). Antagonistas dirigidos para os receptores de integrina são preferenciais de acordo com a invenção. Antagonistas de integrina (receptores) podem ser peptídeos naturais ou sintéticos, não-peptídeos, peptidomiméticos, imunoglobulinas, tais como anticorpos ou fragmentos funcionais do mesmo, ou imunoconjugados (proteínas de fusão). inibidores de integrina preferenciais da invenção são dirigidos para receptor de α_v integrinas (por exemplo, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$ e sub-classes). inibidores de integrina preferenciais são α_v antagonistas, e em particular $\alpha_v\beta_3$ antagonistas. α_v Antagonistas preferenciais de acordo com a invenção são peptídeos RGD, peptidomiméticos (não-peptídeo) antagonistas e anticorpos contra receptores antiintegrina tais como anticorpos bloqueadores de α_v receptores.

$\alpha_v\beta_3$ Antagonistas não-imunológicos típicos são descritos nos ensinamentos da Patente dos Estados Unidos Nº US 5.753.230 e da Patente dos Estados Unidos Nº US 5.766.591. Antagonistas preferenciais são peptídeos contendo RGD lineares e cíclicos. Peptídeos cíclicos são, via de regra, mais estáveis e provocam uma meia-vida sérica maior. O antagonista de

integrina mais preferencial da invenção, no entanto, é ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) (EMD 121974, Cilengitide[®], Merck KGaA, Alemanha; Patente Européia N^o EP 0770 622) o qual é eficaz no bloqueio dos receptores de integrina $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_{IIb}\beta_3$, e preferencialmente especialmente

5 eficaz com respeito aos receptores de integrina $\alpha_v\beta_3$ e/ou $\alpha_v\beta_5$. Conforme é evidente para aqueles versados na técnica, o ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) também pode ser aplicado no contexto da presente invenção sob a forma de um derivado fisiologicamente funcional, derivado fisiologicamente aceitável, um solvato e/ou um sal do mesmo. O mesmo preferencialmente

10 também se aplica a todos os outros compostos ou ingredientes ativos a serem usados no contexto da presente invenção.

Peptidila bem como peptidomiméticos (não-peptídeo) antagonistas adequados do receptor de $\alpha_v\beta_3/\alpha_v\beta_5/\alpha_v\beta_6$ integrina têm sido descritos tanto na literatura científica quanto de patente. Por exemplo, é feita referência em Hoekstra e Poulter, 1998, Curr. Med. Chem. 5, 195; na Patente Internacional N^o WO 95/32710; na Patente Internacional N^o WO 95/37655; na Patente Internacional N^o WO 97/01540; na Patente Internacional N^o WO 97/37655; na Patente Internacional N^o WO 97/45137; na Patente Internacional N^o WO 97/41844; na Patente Internacional N^o WO 98/08840; na Patente

20 Internacional N^o WO 98/18460; na Patente Internacional N^o WO 98/18461; na Patente Internacional N^o WO 98/25892; na Patente Internacional N^o WO 98/31359; na Patente Internacional N^o WO 98/30542; na Patente Internacional N^o WO 99/15506; na Patente Internacional N^o WO 99/15507; na Patente Internacional N^o WO 99/31061; na Patente Internacional N^o WO 00/06169;

25 na Patente Européia N^o EP 0853 084; na Patente Européia N^o EP 0854 140; na Patente Européia N^o EP 0854 145; na Patente dos Estados Unidos N^o US 5.780.426; e na Patente dos Estados Unidos N^o US 6.048.861. Patentes que descrevem benzazepina, bem como antagonistas de receptores de $\alpha_v\beta_3$ integrina de benzodiazepina e benzociclohepteno relacionados, os quais tam-

30 bém são adequados para o uso nesta invenção, incluem a Patente Internacional N^o WO 96/00574, a Patente Internacional N^o WO 96/00730, a Patente Internacional N^o WO 96/06087, a Patente Internacional N^o WO 96/26190, a

Patente Internacional Nº WO 97/24119, a Patente Internacional Nº WO 97/24122, a Patente Internacional Nº WO 97/24124, a Patente Internacional Nº WO 98/15278, a Patente Internacional Nº WO 99/05107, a Patente Internacional Nº WO 99/06049, a Patente Internacional Nº WO 99/15170, a Patente Internacional Nº WO 99/15178, a Patente Internacional Nº WO 97/34865, a Patente Internacional Nº WO 97/01540, a Patente Internacional Nº WO 98/30542, a Patente Internacional Nº WO 99/11626, e a Patente Internacional Nº WO 99/15508. Outros antagonistas de receptores de integrina caracterizando restrições de anéis conformacionais da estrutura principal foram descritos na Patente Internacional Nº WO 98/08840; na Patente Internacional Nº WO 99/30709; na Patente Internacional Nº WO 99/30713; na Patente Internacional Nº WO 99/31099; na Patente Internacional Nº WO 00/09503; na Patente dos Estados Unidos Nº US 5.919.792; na Patente dos Estados Unidos Nº US 5.925.655; na Patente dos Estados Unidos Nº US 5.981.546; e na Patente dos Estados Unidos Nº US 6.017.926. Na Patente dos Estados Unidos Nº US 6.048.861 e na Patente Internacional Nº WO 00/72801 foi descrita uma série de derivados do ácido nonanóico os quais são potentes antagonistas de receptores de $\alpha_v\beta_3$ integrina. Outros antagonistas de integrina de pequena molécula química (principalmente antagonistas de vitronectina) são descritos na Patente Internacional Nº WO 00/38665. Foi demonstrado que outros antagonistas de $\alpha_v\beta_3$ receptores são eficazes para inibir a angiogênese. Por exemplo, antagonistas de receptores sintéticos tais como Ácido (S)-10,11-diidro-3-[3-(piridin-2-ilamino)-1-propilóxi]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-10-acético (conhecido como SB-265123) foram testados em uma variedade de sistemas de modelos de mamíferos. (Keenan *et al.*, 1998, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8(22), 3171; Ward *et al.*, 1999, Drug Metab. Dispos. 27(11), 1232). Testes para a identificação de antagonistas de integrina adequados para uso como um antagonista são descritos, por exemplo, por Smith *et al.*, 1990, J. Biol. Chem. 265, 12267, e na literatura de patente referida. Anticorpos contra receptores antiintegrina também são conhecidos de modo geral. Anticorpos monoclonais antiintegrinas adequados (por exemplo, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$) podem ser modificados para englobar

fragmentos de ligação antigênica dos mesmos, incluindo F(ab)₂, Fab, e anticorpo de cadeia única ou Fv produzido por engenharia genética. Um anticorpo monoclonal adequado e usado preferencialmente dirigido contra receptor de integrina $\alpha_v\beta_3$ é identificado como LM609 (Brooks *et al.*, 1994, Cell 79, 1157; ATCC HB 9537). Um potente anticorpo anti- $\alpha_v\beta_5$ específico, P1F6, é revelado na Patente Internacional N° WO 97/45447, o qual também é preferencial de acordo com esta invenção. Um anticorpo $\alpha_v\beta_6$ seletivo adequado preferencial é MAb 14D9.F8 (Patente Internacional N° WO 99/37683, DSM ACC2331, Merck KGaA, Alemanha) o qual é dirigido seletivamente para a cadeia α_v de receptores de integrina. Outro anticorpo antiintegrina adequado é o Vitroxin[®] comercializado.

O termo "anticorpo" ou "imunoglobulina" aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente é usado no sentido mais amplo e especificamente cobre anticorpos monoclonais intactos, anticorpos policlonais, anticorpos multiespecíficos (por exemplo, anticorpos biespecíficos) formados de no mínimo dois anticorpos intactos, e fragmentos de anticorpos, na medida que apresentem a atividade biológica desejada. O termo geralmente inclui heteroanticorpos os quais são compostos de dois ou mais anticorpos ou fragmentos dos mesmos de diferentes especificidades de ligação os quais são ligados juntos.

Dependendo da sequência de aminoácidos de suas regiões constantes, anticorpos intactos podem ser atribuídos a diferentes "classes de anticorpos (imunoglobulina)". Há cinco classes principais de anticorpos intactos: IgA, IgD, IgE, IgG, e IgM, e vários destes podem ser adicionalmente divididos em "subclasses" (isotipos), por exemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, and IgA2. Os domínios constantes de cadeia pesada que correspondem às diferentes classes de anticorpos são denominados α , δ , ϵ , γ e μ respectivamente. A classe principal preferencial para anticorpos de acordo com a invenção é IgG, em mais detalhes IgG1 e IgG2.

Anticorpos são geralmente glicoproteínas tendo um peso molecular de cerca de 150.000, compostas de duas cadeias leves (L) idênticas e duas cadeias pesadas (H) idênticas. Cada cadeia leve é ligada a uma cadeia

pesada por uma ligação dissulfeto covalente, enquanto o número de ligações dissulfeto varia entre as cadeias pesadas de diferentes isotipos de imunoglobulinas. Cada cadeia pesada e leve também tem pontes dissulfeto intracadeia regularmente espaçadas. Cada cadeia pesada tem em uma extremidade um domínio variável (VH) seguido por uma série de domínios constantes. As regiões variáveis compreendem regiões hipervariáveis ou regiões "CDR", as quais contêm o sítio de ligação antigênica e são responsáveis pela especificidade do anticorpo, e as regiões "FR", as quais são importantes com respeito à afinidade/avidez do anticorpo. A região hipervariável geralmente compreende resíduos aminoácidos de uma "região determinante de complementaridade" ou "CDR" (por exemplo, resíduos 24-34 (L1), 50-56 (L2) e 89-97 (L3) no domínio variável de cadeia leve e 31-35 (H1), 50-65 (H2) e 95-102 (H3) no domínio variável de cadeia pesada; e/ou os resíduos de uma "alça hipervariável" (por exemplo, resíduos 26-32 (L1), 50-52 (L2) e 91-96 (L3) no domínio variável de cadeia leve e 26-32 (H1), 53-55 (H2) e 96-101 (H3) no domínio variável de cadeia pesada; Chothia e Lesk J. *Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). Os resíduos de "FR" (região de *estrutura*) são os resíduos de domínio variável diferente dos resíduos da região hipervariável conforme definido aqui, neste pedido de patente de patente. Cada cadeia leve tem um domínio variável em uma extremidade (VL) e um domínio constante em sua outra extremidade. O domínio constante da cadeia leve é alinhado com o primeiro domínio constante da cadeia pesada, e o domínio variável de cadeia leve é alinhado com o domínio variável da cadeia pesada. Acredita-se que resíduos aminoácidos particulares formem uma interface entre os domínios variáveis de cadeia leve e de cadeia pesada. As "cadeias leves" de anticorpos de quaisquer espécies de vertebrados podem ser atribuídas a um de dois tipos claramente distintos, denominados kappa (κ) e lâmbda (λ), com base nas seqüências de aminoácido de seus domínios constantes.

O termo "anticorpo monoclonal" conforme usado aqui, preferencialmente refere-se a um anticorpo obtido de uma população de anticorpos substancialmente homogêneos, isto é, os anticorpos individuais compreen-

dendo a população são idênticos exceto por possíveis mutações que ocorrem naturalmente que podem estar presentes em quantidades menores. Anticorpos monoclonais são altamente específicos, sendo dirigidos contra um único sítio antigênico. Além disso, em contraste com preparações de anticorpos policlonais as quais incluem diferentes anticorpos dirigidos contra diferentes determinantes (epitopos), cada anticorpo monoclonal é dirigido contra um único determinante sobre o antígeno. Além de sua especificidade, os anticorpos monoclonais são vantajosos pelo fato de que podem ser sintetizados não contaminados por outros anticorpos. Métodos para preparar anticorpos monoclonais incluem o método do hibridoma descrito por Kohler e Milstein (1975, *Nature* 256, 495) e em "*Monoclonal Antibody Technology, The Production and Characterization of Rodent and Human Hybridomas*" (1985, Burdon *et al.*, Eds, *Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology*, Volume 13, Elsevier Science Publishers, Amsterdam), ou podem ser preparados por meio de métodos de DNA recombinante de conhecimento geral (vide, por exemplo, a Patente dos Estados Unidos Nº US 4.816.567). Anticorpos monoclonais também podem ser isolados das bibliotecas de anticorpos de fagos usando as técnicas descritas em Clackson *et al.*, *Nature*, 352:624-628 (1991) e Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 222:58, 1-597(1991), por exemplo.

O termo "anticorpo quimérico" preferencialmente significa anticorpos nos quais uma porção da cadeia pesada e/ou leve é idêntica com ou homóloga a seqüências correspondentes em anticorpos derivados de uma espécie em particular ou pertencente a uma classe ou subclasse de anticorpo em particular, enquanto o restante da uma ou mais cadeias é idêntica com ou homóloga a seqüências correspondentes em anticorpos derivados de outra espécie ou pertencentes a outra classe ou subclasse de anticorpos, bem como fragmentos de similares anticorpos, na medida que apresentem a atividade biológica desejada (por exemplo, Patente dos Estados Unidos Nº US 4.816.567; Morrison *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, 81:6851-6855 (1984)). Métodos para preparar anticorpos quiméricos e humanizados também são conhecidos na técnica. Por exemplo, métodos para preparar

anticorpos quiméricos incluem os descritos nas patentes de Boss (Celltech) e de Cabilly (Genentech) (Patente dos Estados Unidos Nº US 4.816.397; Patente dos Estados Unidos Nº US 4.816.567).

"Anticorpos humanizados" preferencialmente são formas de anticorpos quiméricos não humanos (por exemplo, de roedores) que contêm mínima seqüência derivada de imunoglobulina não humana. Na maior parte, anticorpos humanizados são imunoglobulinas humanas (anticorpo do receptor) nas quais resíduos de uma região hipervariável (CDRs) do receptor são substituídos por resíduos de uma região hipervariável de uma espécie não humana (anticorpo do doador) tais como camundongo, rato, coelho ou primata não-humano tendo a especificidade, afinidade e capacidade desejadas. Em alguns casos, resíduos da região de estrutura (FR) da imunoglobulina humana são substituídos por resíduos não-humanos correspondentes. Além disso, anticorpos humanizados podem compreender resíduos que não são encontrados no anticorpo do receptor ou no anticorpo do doador. Estas modificações são feitas para refinar adicionalmente a desempenho do anticorpo. Em geral, o anticorpo humanizado compreenderá substancialmente todos de no mínimo um, e tipicamente dois, domínios variáveis, nos quais todas ou substancialmente todas as alças hipervariáveis correspondem às de uma imunoglobulina não-humana e todas ou substancialmente todas as FRs são as de uma seqüência de imunoglobulina humana. O anticorpo humanizado opcionalmente também compreenderá no mínimo uma porção de uma região constante de imunoglobulina (Fc), tipicamente a de uma imunoglobulina humana. Métodos para preparar anticorpos humanizados são descritos, por exemplo, por Winter (Patente dos Estados Unidos Nº US 5.225.539) e Boss (Celltech, Patente dos Estados Unidos Nº US 4.816.397).

"Fragmentos de anticorpos" preferencialmente compreendem uma porção de um anticorpo intacto, preferencialmente compreendendo a região variável ou de ligação antigênica do mesmo. Exemplos de fragmentos de anticorpos incluem fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂, Fv e Fc, diacorpos, anticorpos lineares, moléculas de anticorpo de cadeia única; e anticorpos multiespecíficos formados de um ou mais fragmentos de anticorpos. Um

anticorpo "intacto" é um anticorpo o qual compreende uma região variável de ligação antigênica bem como um domínio constante de cadeia leve (CL) e domínios constantes de cadeia pesada, CH1, CH2 e CH3. Preferencialmente, o anticorpo intacto tem uma ou mais funções efetoras. A digestão de anticorpos por papaína produz dois fragmentos idênticos de ligação antigênica, denominados fragmentos "Fab", cada um compreendendo um único sítio de ligação antigênica e uma região CL e uma região CH1, e um fragmento "Fc" residual, cujo nome reflete sua capacidade para cristalizar prontamente. A região "Fc" dos anticorpos compreende, via de regra, uma região CH2, CH3 e a região de dobradiça de uma classe importante de anticorpos IgG1 ou IgG2. A região de dobradiça é um grupo de cerca de 15 resíduos aminoácidos os quais combinam a região CH1 com a região CH2-CH3. O tratamento com pepsina produz um fragmento "F(ab')₂" que tem dois sítios de ligação antigênica e ainda é capaz de reticulação com antígeno. "Fv" é o fragmento de anticorpo mínimo o qual contém um sítio completo de reconhecimento antigênico e de ligação antigênica. Esta região consiste em um dímero de uma cadeia pesada e um domínio variável de cadeia leve em firme associação, não-covalente. É nesta configuração que as três regiões hipervariáveis (CDRs) de cada domínio variável interagem definindo um sítio de ligação antigênica sobre a superfície do dímero VH - VL. Coletivamente, as seis regiões hipervariáveis conferem especificidade de ligação antigênica ao anticorpo. No entanto, mesmo um único domínio variável (ou metade de um Fv compreendendo somente três regiões hipervariáveis específicas para um antígeno) tem a capacidade de reconhecer e ligar antígeno, embora em uma menor afinidade do que todo o sítio de ligação. O fragmento Fab também contém o domínio constante da cadeia leve e o primeiro domínio constante (CH1) da cadeia pesada. Fragmentos "Fab'" diferem de fragmentos Fab pela adição de uns poucos resíduos no término carbóxi do domínio de cadeia pesada CH1 incluindo uma ou mais cisteínas da região de dobradiça de anticorpo. Fragmentos de anticorpos F(ab')₂ originalmente foram produzidos como pares de fragmentos de Fab' os quais têm cisteínas de dobradiça entre os mesmos. Outras ligações químicas de fragmentos de anticorpos tam-

bém são conhecidas (vide por exemplo, Hermanson, Bioconjugate Techniques, Academic Press, 1996; . Patente dos Estados Unidos Nº US 4.342.566). Fragmentos de anticorpos "Fv de cadeia única" ou "scFv" preferencialmente compreendem os domínios de anticorpo V, e V, em que estes domínios estão presentes em uma única cadeia de polipeptídeos. Preferencialmente, o polipeptídeo Fv compreende adicionalmente um ligante de polipeptídeo entre os domínios VH e VL o qual permite que o scFv forme a estrutura desejada para ligação de antígeno. Anticorpos FV de cadeia única são conhecidos, por exemplo, de Plückthun (*The Pharmacology of Monoclonal Anticorpos*, Vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)), da Patente Internacional Nº WO 93/16185; da Patente dos Estados Unidos Nº US 5.571.894; da Patente dos Estados Unidos Nº US 5.587.458; Huston *et al.* (1988, Proc. Natl. Acad. Sci. 85, 5879) ou Skerra e Plueckthun (1988, Science 240, 1038).

15 "Anticorpos biespecíficos" preferencialmente são anticorpos únicos, divalentes (ou fragmentos imunoterapeuticamente eficazes dos mesmos) os quais têm dois sítios de ligação antigênica diferentemente específicos. Por exemplo o primeiro sítio de ligação antigênica é dirigido para um receptor de angiogênese (por exemplo, receptor de integrina ou VEGF receptor), o passo que o segundo sítio de ligação antigênica é dirigido para um ErbB receptor (por exemplo, EGFR ou Her 2). Anticorpos biespecíficos podem ser produzidos por técnicas químicas (vide por exemplo, Kranz *et al.* (1981) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78, 5807), por técnicas de "polidoma" (Vide a Patente dos Estados Unidos Nº US 4.474.893) ou por técnicas de DNA

25 recombinante, as quais são conhecidas per se. Métodos adicionais são descritos na Patente Internacional Nº WO 91/00360, na Patente Internacional Nº WO 92/05793 e na Patente Internacional Nº WO 96/04305. Anticorpos biespecíficos também podem ser preparados a partir de anticorpos de cadeia única (vide por exemplo, Huston *et al.* (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85, 5879; Skerra and Plueckthun (1988) Science 240, 1038). Estes são análogos de regiões variáveis de anticorpos produzidas como uma única cadeia de polipeptídeo. Para formar o agente de ligação biespecífico, os anticorpos de ca-

30

deia única podem ser acoplados juntos quimicamente ou por métodos de engenharia genética conhecidos na técnica. Também é possível produzir anticorpos biespecíficos de acordo com esta invenção usando seqüências de zíperes de leucina. As seqüências empregadas são derivadas de regiões de zíperes de leucina dos fatores de transcrição Fos e Jun (Landschulz *et al.*, 1988, Science 240,1759; para revisão, vide Maniatis and Abel, 1989, Nature 341, 24). Zíperes de leucina são seqüências de aminoácidos específicos de cerca de 20 a 40 resíduos de extensão com leucina ocorrendo tipicamente em cada sétimo resíduo. As seqüências de zíperes referidas formam α -hélices anfipáticas, com os resíduos leucina revestidos sobre o lado hidrofóbico para formação de dímeros. Peptídeos correspondentes aos zíperes de leucina das proteínas Fos e Jun formam heterodímeros preferencialmente (O'Shea *et al.*, 1989, Science 245, 646). Anticorpos biespecíficos contendo zíperes e métodos para preparar os mesmos também são revelados na Patente Internacional Nº WO 92/10209 e na Patente Internacional Nº WO 93/11162. Um anticorpo biespecífico de acordo com a invenção pode ser um anticorpo, dirigido para VEGF receptor e $\alpha v \beta 3$ receptor conforme distido acima com respeito ao anticorpos tendo única especificidade.

"Heteroanticorpos" preferencialmente são dois ou mais anticorpos ou fragmentos de ligação de anticorpos os quais são ligados juntos, cada um destes tendo uma diferente especificidade de ligação. Heteroanticorpos podem ser preparados conjugando junto dois ou mais anticorpos ou fragmentos de anticorpos. Heteroanticorpos preferenciais consistem em fragmentos Fab/Fab' reticulados. Uma variedade de agentes de ligação ou de reticulação podem ser usados para conjugar os anticorpos. São exemplos proteína A, carboimida, N-succinimidil-S-acetil-tioacetato (SATA) e N-succinimidil-3-(2-piridilditio) propionato (SPDP) (vide por exemplo, Karpovsky *et al.* (1984) J. EXP. Med. 160,1686; Liu et a. (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82, 8648). Outros métodos incluem os descritos por Paulus, Behring Inst. Mitt., Nº 78, 118 (1985); Brennan et a. (1985) Science 30 Method: 81 ou Glennie *et al.* (1987) J. Immunol. 139, 2367. Outro método usa o-fenilenodimaleimida (oPDM) para ligar três fragmentos Fab' (Patente Inter-

nacional Nº WO 91/03493). Anticorpos multiespecíficos também são adequados no contexto desta invenção e podem ser preparados, por exemplo, de acordo com o ensinamento da Patente Internacional Nº WO 94/13804 e da Patente Internacional Nº WO 98/50431.

5 O termo "proteína de fusão" preferencialmente refere-se a uma molécula natural ou sintética consistindo em uma ou mais proteínas ou um ou mais peptídeos ou fragmentos dos mesmos tendo diferente especificidade os quais são fundidos juntos opcionalmente por uma molécula ligante. Como modalidade específica o termo inclui constructos de fusão, em que no
10 mínimo uma proteína ou um peptídeo é uma imunoglobulina ou um anticorpo, respectivamente ou partes do mesmo ("imunoconjugados").

O termo "imunoconjugado" preferencialmente refere-se a um anticorpo ou uma imunoglobulina respectivamente, ou um fragmento imunologicamente eficaz dos mesmos, o qual é fundido por ligação covalente a
15 uma molécula não imunologicamente eficaz. Preferencialmente este parceiro de fusão é um peptídeo ou uma proteína, o qual pode ser glicosilado. A molécula não anticorpo referida pode ser ligada ao C-terminal das cadeias pesadas constantes do anticorpo ou aos N-terminais das cadeias variáveis leves e/ou pesadas. Os parceiros de fusão podem ser ligados através de
20 uma molécula ligante, a qual é, via de regra, um peptídeo contendo 3 a 15 resíduos aminoácidos. Imunoconjugados de acordo com a invenção consistem em uma imunoglobulina ou fragmento imunoterapeuticamente eficaz da mesma, dirigida para uma tirosina quinase receptora, preferencialmente um ErbB (ErbB1/ErbB2) receptor e um peptídeo antagonista de integrina, ou um
25 receptor angiogênico, preferencialmente um receptor de integrina ou VEGF receptor e TNF α ou uma proteína de fusão consistindo essencialmente de TNF α e IFN γ ou outra citocina adequada, a qual é ligada com seu N-terminal ao C-terminal da referida imunoglobulina, preferencialmente a porção Fc da mesma. O termo também inclui constructos de fusão correspondentes compreendendo imunoglobulinas bi- ou multiespecíficas (anticorpos) ou fragmentos das mesmas.
30

O termo "derivado funcionalmente intacto" significa de acordo

com o entendimento desta invenção preferencialmente um fragmento ou porção, modificação, variante, homólogo ou uma forma desimunizada (uma modificação, em que epitopos, os quais são responsáveis por reações imunes, são removidos) de um composto, peptídeo, proteína, anticorpo (imunoglobulina), imunconjugado, e etc., que tem principalmente a mesma função biológica e/ou terapêutica comparado com o composto, peptídeo, proteína, anticorpo (imunoglobulina), imunconjugado, e etc. originais. No entanto, O termo também inclui os derivados referidos, os quais provocam uma eficácia reduzida ou reforçada.

10 O termo "citocina" é preferencialmente um termo genérico para proteínas liberadas por uma população celular a qual age sobre outra célula como mediadores intercelulares. Exemplos de similares citocinas são linfocinas, monocinas, e hormônios polipeptídicos tradicionais. Incluídos entre as citocinas estão hormônios de crescimento tais como hormônio de crescimento humano, hormônio de crescimento humano N-metionila, e hormônio de crescimento bovino; hormônio paratiroideano; tiroxina; insulina; proinsulina; relaxina; prorrelaxina; hormônios de glicoproteína tais como hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio tireóide estimulante (TSH), e hormônio luteinizante (LH); fator de crescimento hepático; fator de crescimento de fibroblastos; prolactina; lactogênio placentário; peptídeo associado com gonadotropina de camundongo; inibina; activina; fator de crescimento vascular endotelial (VEGF); integrina; trombopoietina (TPO); fatores de crescimento nervoso tais como NGF β ; fatores de crescimento plaquetário; fatores de crescimento transformantes (TGFs) tais como TGF α e TGF β ; eritropoietina (EPO); interferons tais como IFN α , IFN β , e IFN γ ; fatores estimulantes de colônias tais como M-CSF, GM-CSF e G-CSF; interleucinas tais como IL-1, IL-1a, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12; e TNF α ou TNF β . citocinas preferenciais de acordo com a invenção são interferons e TNF α .

30 O termo "agente citotóxico" conforme usado aqui, preferencialmente refere-se a uma substância que inibe ou previne a função de células e/ou causa destruição das células. O termo pretende incluir preferencialmente isótopos radioativos, agentes quimioterápicos, e toxinas tais como toxinas

enzimaticamente ativas de origem bacteriana, fúngica, vegetal ou animal, ou fragmentos das mesmas. O termo pode incluir também membros da família das citocinas, preferencialmente IFN γ bem como agentes antineoplásicos também tendo atividade citotóxica.

- 5 O termo "agente quimioterápico", "agente quimioterapêutico" ou "agente antineoplásico" é considerado de acordo com o entendimento desta invenção preferencialmente como um membro da classe de "agentes citotóxicos", conforme especificado acima, e inclui agentes químicos que exercem efeitos antineoplásicos, isto é, evitam o desenvolvimento, a maturação, ou
- 10 disseminação de células neoplásicas, diretamente sobre a célula tumoral, por exemplo, por efeitos citostáticos ou citotóxicos, e não indiretamente através de mecanismos tais como modificação da reação biológica. Agentes quimioterápicos adequados de acordo com a invenção são preferencialmente compostos químicos naturais ou sintéticos, mas moléculas biológicas, tais
- 15 como proteínas, polipeptídeos e etc. não são expressamente excluídos. Há grandes números de agentes antineoplásicos disponíveis em uso comercial, em avaliação clínica e em desenvolvimento pré-clínico, os quais podem ser incluídos na presente invenção para tratamento de tumores/neoplasia por terapia de combinação com TNF α e os agentes anti-angiogênicos conforme
- 20 citado acima, opcionalmente com outros agentes tais como antagonistas de EGF receptores. Deve ser salientado que os agentes quimioterápicos podem ser administrados opcionalmente junto com a combinação de fármacos referida acima. Exemplos de quimioterapêuticos ou agentes incluem agentes alquilantes, por exemplo, mostardas de nitrogênio, compostos de etilenoimina, sulfonatos de alquila e outros compostos com uma ação alquilante tais
- 25 como nitrosouréias, cisplatina e dacarbazina; antimetabólitos, por exemplo, ácido fólico, antagonistas de purina ou pirimidina; inibidores mitóticos, por exemplo, vinca alcalóides e derivados de podofilotoxina; antibióticos citotóxico e derivados de camptotecina. Agentes quimioterápicos ou quimioterapia
- 30 preferenciais incluem amifostina (etiol), cisplatina, dacarbazina (DTIC), dacatinomicina, mecloretamina (mostarda de nitrogênio), estreptozocina, ciclofosfamida, carrnustina (BCNU), lomustina (CCNU), doxorubicina (adriamicina),

doxorubicina lipo (doxil), gencitabina (gemzar), daunorrubicina, daunorrubicina lipo (daunoxome), procarbazine, mitomicina, citarabina, etoposídeo, metotrexato, 5-fluorouracil (5-FU), vinblastina, vincristina, bleomicina, paclitaxel (taxol), docetaxel (taxotere), aldesleucina, asparaginase, bussulfan, carboplatina, cladribina, camptotecina, CPT-11, 10-hidróxi-7-etil-camptotecina (SN38), dacarbazina, floxuridina, fludarabina, hidroxiuréia, ifosfamida, idarubicina, mesna, alfa interferon, beta interferon, irinotecan, mitoxantrone, topotecan, leuprolida, megestrol, melfalan, mercaptopurina, plicamicina, mitotano, pegaspargase, pentostatin, pipobroman, plicamicina, estreptozocina, tamoxifen, teniposídeo, testolactona, tioguanina, tiotepa, mostarda de uracila, vinorelbina, clorambucil e combinações dos mesmos.

Agentes quimioterápicos preferenciais de acordo com a invenção incluem cisplatina, gencitabina, temozolomida, doxorubicina, paclitaxel (taxol) e bleomicina.

O termo "imunotóxico" preferencialmente refere-se a um agente o qual combina a especificidade de uma imunomolécula por exemplo, um anticorpo ou um equivalente funcional do mesmo com uma porção tóxica, por exemplo, uma função citotóxica conforme definido acima.

Exemplos adicionais de agentes coterapêuticos contra câncer e preferencialmente de agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos, agentes imunomoduladores e/ou agentes imunotóxicos preferencialmente incluem anticorpos contra um ou mais alvos, preferencialmente selecionados entre o grupo consistindo em HER, HER2, PDGF, PDGFR, EGF, EGFR, VEGF, VEGFR e/ou VEGFR2, em que os referidos anticorpos são preferencialmente selecionados entre Herceptin, Bevacizumab (rhuMAb-VEGF, Avastin®), Cetuximab (Erbix®) e Nimotuzumab, e preferencialmente moléculas pequenas ou NCEs contra um ou mais dos alvos referidos, preferencialmente selecionados entre o grupo consistindo em Sorafenib (Nexavar®), Sunitinib (Sutent®) e ZD6474 (ZACTIMA®).

Em um aspecto preferencial da presente invenção, os agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos, agentes imunomoduladores e/ou agentes imunotóxicos são selecionados entre um ou mais dos seguintes grupos:

- a) agentes alquilantes,
- b) antibióticos,
- c) antimetabólitos,
- d) biológicos e imunomoduladores,
- 5 e) hormônios e antagonistas dos mesmos,
- f) derivados do gás mostarda,
- g) alcalóides,
- h) inibidores da quinase protéica.

Em um aspecto mais preferencial da presente invenção, os a-
 10 gentes quimioterápicos, agentes citotóxicos, agentes imunomoduladores
 e/ou agentes imunotóxicos são selecionados entre um ou mais dos seguin-
 tes grupos:

a) agentes alquilantes, selecionados entre bussulfan, melfalan,
 carboplatina, cisplatina, ciclofosfamida, dacarbazina, carmustina (BCNU),
 15 nimustin (ACNU), lomustina (CCNU), ifosfamida, temozolomida e altretami-
 na,

b) antibióticos, selecionados entre leomicina, doxorubicina, a-
 driamicina, idarrubicina, epirubicina e plicamicina,

c) antimetabólitos, selecionados entre sulfonamidas, antagonis-
 20 tas de ácido fólico, gencitabina, 5-fluorouracil (5-FU), leucovorina, leucovori-
 na com 5-FU, 5-FU com folinato de cálcio, e leucovorin, capecitabina, mer-
 captopurina, cladribina, pentostatina, metotrexato, raltitrexed, pemetrexed,
 tioguanina, derivados de camptotecina (topotecan, irinotecan)

d) biológicos e imunomoduladores, selecionados entre interferon
 25 a2A, interleucina 2 e levamisol,

e) hormônios e antagonistas dos mesmos, selecionados entre
 flutamida, goserelin, mitotano e tamoxifen,

f) derivados do gás mostarda, selecionados entre melfalan, car-
 mustina e mostarda de nitrogênio,

30 g) alcalóides, selecionados entre taxanos, docetaxel, paclitaxel,
 etoposídeo, vincristina, vinblastina e vinorelbina.

Dosagens e preferencialmente esquemas de administração de

rotina para os agentes coterapêuticos contra câncer dados acima são conhecidos na técnica.

- Os termos "câncer" e "tumor" preferencialmente refere-se a ou descrevem a condição fisiológica em mamíferos que se caracteriza tipicamente por crescimento celular desregulado. Por meio das composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção tumores podem ser tratados tais como tumores da mama, coração, pulmão, intestino delgado, colon, bexiga, rim, bexiga, cabeça e pescoço, ovário, próstata, cérebro, pâncreas, pele, osso, medula óssea, sangue, timo, útero, testículos, colo uterino, e fígado.
- 10 Mais especificamente o tumor é selecionado entre o grupo consistindo em adenoma, angiossarcoma, astrocitoma, carcinoma epitelial, germinoma, glioblastoma, glioma, hamartoma, hemangioendotelioma, hemangiossarcoma, hematoma, hepato-blastoma, leucemia, linfoma, meduloblastoma, melanoma, neuroblastoma, osteossarcoma, retinoblastoma, rabdomiossarcoma, sarcoma e teratoma.

- Em detalhes, o tumor/câncer é selecionado entre o grupo consistindo em melanoma acral lentiginoso, ceratoses actínicas, adenocarcinoma, carcinoma adenóide cístico, adenomas, adenossarcoma, carcinoma adenoescamoso, tumores astrocíticos, carcinoma da glândula de Bartholin, carcinoma celular basal, carcinomas de glândulas bronquiais, capilar, carcinóides, carcinoma, carcinossarcoma, colangio-carcinoma, cavernoso, condrosarcoma, papiloma/carcinoma do plexo coróide, carcinoma de células claras, cistadenoma, tumor do seio endodermal, hiperplasia endometrial, sarcoma estromal endometrial, adenocarcinoma endometrióide, ependimal, epitelióide,
- 25 de, sarcoma de Ewing, fibrolamelar, hiperplasia nodular focal, gastrinoma, tumores de células germinativas, glioblastoma, glucagonoma, hemangiblastomas, hemangioendotelioma, hemangiomas, adenoma hepático, adenomatose hepática, carcinoma hepatocelular, insulinooma, neoplasia intraepitelial, neoplasia interepitelial de células escamosas, carcinoma invasivo de células
- 30 las escamosas, carcinoma de células grandes, leiomiiossarcoma, melanomas de lentigos malignos, melanoma maligno, tumores mesoteliais malignos, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, meningeal, mesotelial, car-

cinoma metastático, carcinoma mucoepidermóide, neuroblastoma, adeno-
 carcinoma neuroepitelial melanoma nodular, carcinoma de células de aveia,
 oligodendroglioma, osteossarcoma, polipeptídeo pancreático, adeno-carcinoma
 seroso papilar, célula pineal, tumores da pituitária, plasmacitoma, pseudos-
 5 sarcoma, blastoma pulmonar, carcinoma de células renais, retinoblastoma,
 rabdomiossarcoma, sarcoma, carcinoma seroso, carcinoma de células pe-
 quenas, carcinomas de tecidos moles, tumor secretor de somatostatina, car-
 cinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, submesotelial, mela-
 10 noma de disseminação superficial, carcinoma indiferenciado, melanoma u-
 veal, carcinoma verrucoso, vipoma, carcinoma bem diferenciado, e tumor de
 Wilms. Mais preferencialmente, o tumor/câncer é selecionado entre o grupo
 consistindo em câncer intracerebral, câncer de cabeça e pescoço, câncer
 retal, astrocitoma, preferencialmente astrocitoma grau II, III ou IV, glioblas-
 15 toma, preferencialmente glioblastoma multiforme (GBM), câncer pulmonar de
 células pequenas (SCLC) e câncer pulmonar de células não-pequenas (NS-
 CLC), preferencialmente câncer pulmonar de células não-pequenas (NS-
 CLC), melanoma metastático, câncer de próstata metastático independente
 de androgênio (AIPCa), câncer de próstata metastático dependente de an-
 20 drogênio (ADPCa) e câncer de mama. Ainda mais preferencialmente, o tu-
 mor/câncer é selecionado entre o grupo consistindo em astrocitoma, prefe-
 rencialmente astrocitoma grau II, III ou IV, glioblastoma, preferencialmente
 glioblastoma multiforme, câncer pulmonar de células pequenas (SCLC) e
 câncer pulmonar de células não-pequenas (NSCLC), preferencialmente cân-
 25 cer pulmonar de células não-pequenas (NSCLC), melanoma metastático,
 câncer de próstata metastático independente de androgênio (AIPCa), câncer
 de próstata metastático dependente de androgênio (ADPCa). Além disso,
 mais preferencialmente, o tumor/câncer é selecionado entre metástases,
 preferencialmente metástases cerebrais, de câncer pulmonar de células pe-
 30 quenas (SCLC) e câncer pulmonar de células não-pequenas (NSCLC), pre-
 ferencialmente câncer pulmonar de células não-pequenas (NSCLC), mela-
 noma metastático, câncer de próstata metastático independente de andro-
 gênio (AIPCa), câncer de próstata metastático dependente de androgênio

(ADPCa) e câncer de mama.

As "composições farmacêuticas" da invenção podem compreender agentes que reduzem ou evitam efeitos colaterais associados com a terapia de combinação da presente invenção ("terapia adjuntiva"), incluindo, 5 mas não limitados a, os agentes, por exemplo, que reduzem o efeito tóxico de fármacos anticancerígenos, por exemplo, inibidores da reabsorção óssea, agentes cardioprotetores. Os agentes adjuntivos referidos previnem ou reduzem a incidência de náusea e vômito associados com quimioterapia, radioterapia ou operação, ou reduzem a incidência de infecção associada 10 com a administração de fármacos anticancerígenos mielossuppressores. Agentes adjuntivos são de conhecimento geral na técnica. Os agentes imunoterapêuticos de acordo com a invenção podem ser administrados adicionalmente com adjuvantes como BCG e estimuladores do sistema imune. Além disso, as composições podem incluir agentes imunoterapêuticos ou agentes 15 quimioterápicos os quais contêm isótopos radiomarcados eficazes citotóxicos, ou outros agentes citotóxicos, tais como alguns peptídeos citotóxicos (por exemplo, citocinas) ou fármacos citotóxicos e similares.

O termo "kit farmacêutico" para tratar tumores ou metástases tumorais refere-se a um pacote e, via de regra, instruções para usar os reagentes em métodos para tratar tumores e metástases tumorais. Um reagente 20 em um kit desta invenção é tipicamente formulado como uma composição terapêutica conforme descrito aqui e portanto pode ser em qualquer um de uma variedade de formas adequadas para distribuição em um kit. As formas referidas podem incluir um líquido, pó, comprimido, suspensão e a formulação similar para proporcionar o antagonista e/ou a proteína de fusão da 25 presente invenção. Os reagentes podem ser proporcionados dentro de recipientes separados adequados para administração separadamente de acordo com os presentes métodos, ou alternativamente podem ser proporcionados combinados em uma composição em um único recipiente na embalagem. A 30 embalagem pode conter uma quantidade suficiente para uma ou mais dosagens de reagentes de acordo com os métodos de tratamento descritos aqui. Um kit desta invenção também contém "instruções para uso" dos materiais

contidos dentro da embalagem.

Conforme usado aqui, os termos "farmaceuticamente aceitável" e variações gramáticas do mesmo, uma vez que refere-se a composições, carregadores, diluentes e reagentes, são usados de modo intercambiável e representam que os materiais são capazes de administração a ou em um mamífero sem a produção de efeitos fisiológicos indesejáveis tais como náusea, vertigem, indisposição gástrica e similares. A preparação de uma composição farmacológica que contém ingredientes ativos dissolvidos ou dispersados na mesma é de entendimento geral na técnica e não precisa ser limitada com base na formulação. Tipicamente, as composições referidas são preparadas como injetáveis ou como soluções ou suspensões líquidas, no entanto, formas sólidas adequadas para solução, ou suspensões, em líquido antes do uso também podem ser preparadas. A preparação também pode ser emulsificada. O ingrediente ativo pode ser misturado com excipientes os quais são farmaceuticamente aceitáveis e compatíveis com o ingrediente ativo e em quantidades adequadas para uso nos métodos terapêuticos descritos aqui, neste pedido de patente de patente. Excipientes adequados são, por exemplo, água, solução salina, dextrose, glicerol, etanol ou similares e combinações dos mesmos. Além disso, caso desejado, a composição pode conter quantidades menores de substâncias auxiliares tais como agentes umectantes ou emulsificantes, agentes de tamponamento de pH e similares os quais reforçam a eficácia do ingrediente ativo. A composição terapêutica da presente invenção pode incluir sais farmaceuticamente aceitáveis dos componentes na mesma. Sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais de adição de ácido (formados com os grupos amino livres do polipeptídeo) que são formados com ácidos inorgânicos tais como, por exemplo, ácidos clorídricos ou fosfóricos, ou ácidos orgânicos semelhantes como acético, tartárico, mandélico e similares. Sais formados com os grupos carboxila livres também podem ser derivados de bases inorgânicas tais como, por exemplo, hidróxidos de sódio, potássio, amônio, cálcio ou férrico, e bases orgânicas semelhantes como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilamino etanol, histidina, procaína e similares. Particularmente preferencial é o sal de HCl quando

usado na preparação de α antagonistas de polipeptídeos cíclicos. Carregadores fisiologicamente toleráveis são de conhecimento geral na técnica. Exemplos de carregadores líquidos são soluções aquosas estéreis que não contêm materiais além dos ingredientes ativos e água, ou
5 contêm um tampão tal como fosfato de sódio em valor de pH fisiológico, solução salina fisiológica ou ambos, tais como solução salina tamponada com fosfato. Ainda adicionalmente, carregadores aquosos podem conter mais de um sal de tampão, bem como sais tais como cloretos de sódio e potássio, dextrose, polietileno glicol e outros solutos. Composições líquidas também
10 podem conter fases líquidas além de e com a exclusão de água. Exemplos de similares fases líquidas adicionais são glicerina, óleos vegetais tais como óleo de semente de algodão, e emulsões de água-em-óleo.

Tipicamente, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente imunoterapêutico sob a forma de, por exemplo, um anticorpo ou
15 fragmento de anticorpo ou conjugado de anticorpo é uma quantidade tal que quando administrado em composição fisiologicamente tolerável é suficiente para obter uma concentração plasmática de a partir de cerca de 0,01 micrograma (μ g) por mililitro (ml) a cerca de 100 μ g/ml, preferencialmente a partir de cerca de 1 μ g/ml a cerca de 5 μ g/ml e geralmente cerca de
20 5 μ g/ml. Dito de modo diferente a dosagem pode variar a partir de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 300 mg/kg, preferencialmente a partir de cerca de 0,2 mg/kg a cerca de 200 mg/kg, mais preferencialmente a partir de cerca de 0,5 mg/kg a cerca de 20 mg/kg, em uma ou mais administrações de doses diariamente por um ou vários dias. Onde o agente imunoterapêutico está sob a
25 forma de um fragmento de um anticorpo monoclonal ou um conjugado, a quantidade pode ser prontamente ajustada com base na massa do fragmento/conjugado relativo à massa do anticorpo inteiro. Uma concentração plasmática preferencial em molaridade é a partir de cerca de 2 micromolar (μ M) a cerca de 5 milimolar (mM) e preferencialmente, cerca de 100 μ M a 1 mM
30 de antagonista de anticorpos. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente de acordo com esta invenção o qual é um peptídeo não-imunoterapêutico ou um polipeptídeo de proteína (por exemplo, IFN-alpha),

ou outra molécula pequena de tamanho similar, é tipicamente uma quantidade de polipeptídeo tal que quanto administrada em uma composição fisiologicamente tolerável é suficiente para obter uma concentração plasmática de a partir de cerca de 0,1 micrograma (μg) por mililitro (ml) a cerca de 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$, preferencialmente a partir de cerca de 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a cerca de 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Com base em um polipeptídeo tendo uma massa de cerca de 500 gramas por mol, a concentração plasmática preferencial em molaridade é a partir de cerca de 2 micromolar (μM) a cerca de 5 milimolar (mM) e preferencialmente cerca de 100 μM a 1 mM de antagonista de polipeptídeos. A dosagem típica de um agente ativo, o qual é preferencialmente um antagonista químico ou um agente quimioterápico (químico) de acordo com a invenção (nem um agente imunoterapêutico nem uma proteína/um peptídeo não-imunoterapêutico) é 10 mg a 1000 mg, preferencialmente cerca de 20 a 200 mg, e mais preferencialmente 50 a 100 mg por quilograma de peso corporal por dia. A dosagem preferencial de um agente ativo, o qual é preferencialmente um antagonista químico ou um agente quimioterápico (químico) de acordo com a invenção (nem um agente imunoterapêutico nem uma proteína/um peptídeo não-imunoterapêutico) é 0,5 mg a 3000 mg por paciente e dia, mais preferencialmente 10 a 2500 mg por paciente e por dia, e especialmente 50 a 1000 mg por paciente e por dia, ou, por quilograma de peso corporal, preferencialmente cerca de 0,1 a 100 mg/kg, e mais preferencialmente 1 mg a 50 mg/kg, preferencialmente por unidade de dosagem e mais preferencialmente por dia, ou, por metro quadrado da superfície corporal, preferencialmente 0,5 mg a 2000 mg/m^2 , mais preferencialmente 5 a 1500 mg/m^2 , e especialmente 50 a 1000 mg/m^2 , preferencialmente por unidade de dosagem e mais preferencialmente por dia.

O termo "terapeuticamente eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade de um fármaco eficaz para tratar uma doença ou distúrbio em um mamífero. No caso de câncer, a quantidade terapeuticamente eficaz do fármaco pode reduzir o número de células cancerígenas; reduzir o tamanho do tumor; inibir (isto é, retardar em alguma extensão e preferencialmente parar) a infiltração de células cancerígenas nos

órgãos periféricos; inibir (isto é, retardar em alguma extensão e preferencialmente parar) metástase tumoral; inibir, em alguma extensão, o crescimento do tumor; e/ou aliviar em alguma extensão um ou mais dos sintomas associados com o câncer. Na medida que o fármaco possa prevenir crescimento e/ou matar células cancerígenas existentes, pode ser citostático e/ou citotóxico. Para terapia contra câncer, a eficácia pode ser medida, por exemplo, avaliando o tempo para progressão da doença (TTP) e/ou determinando a taxa de resposta (RR).

Conforme usado aqui, neste pedido de patente de patente, o termo "derivado fisiologicamente funcional " preferencialmente refere-se a qualquer derivado farmacologicamente aceitável de um composto a ser usado de acordo com a presente invenção, por exemplo, um éster ou uma amida, que na administração a um mamífero é capaz de proporcionar (direta ou indiretamente) um composto da presente invenção ou um metabólito ativo do mesmo. Os derivados referidos são evidentes para os versados na técnica, sem indevida experimentação, e com referência ao ensinamento da Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice, que é incorporada aqui, a este pedido de patente de patente, por meio de referência na medida que ensina derivados fisiologicamente funcionais.

Conforme usado aqui, neste pedido de patente de patente, o termo "solvato" preferencialmente refere-se a um complexo de estequiometria variável formada por um soluto (nesta invenção, um ligante de integrina específico e/ou um agente coterapêutico adicional contra câncer (ou um sal ou derivado fisiologicamente funcional do mesmo)) e um solvente. Os solventes referidos para os fins da invenção podem não interferir com a atividade biológica do soluto. Exemplos de solventes adequados incluem, mas não estão limitados a, água, metanol, etanol e ácido acético. Preferencialmente o solvente usado é um solvente farmacologicamente aceitável. Exemplos de solventes farmacologicamente aceitáveis incluem, sem limitação, água, etanol e ácido acético. Mais preferencialmente o solvente usado é água. Sais farmacologicamente aceitáveis de compostos a serem usados de acordo com a

invenção e sua preparação são conhecidos na técnica. Se o próprio composto não for um sal, pode ser facilmente transferido para um sal por adição de um ácido farmaceuticamente aceitável ou de uma base farmaceuticamente aceitável. Ácidos e bases farmaceuticamente aceitáveis são conhecidos na técnica, por exemplo, a partir da literatura citada aqui, neste pedido de patente de patente.

Os compostos a serem usados de acordo com a invenção, preferencialmente o ligante de integrina específico e/ou no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico, pode ser administrado geralmente ao paciente sob uma forma e em um modo ou maneira que é de conhecimento na técnica para os compostos respectivos ou classe de compostos, por exemplo, conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, ou conforme descrito na literatura citada aqui, neste pedido de patente de patente.

O ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) é preferencialmente aplicado como um sal farmaceuticamente aceitável, mais preferencialmente o sal de cloridrato farmacologicamente aceitável, e especialmente e preferencialmente aplicado como o sal interior (ou interno), o qual é o composto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) como tal.

Com respeito ao ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), os seguintes tipos de escrito do nome devem ser considerados preferencialmente como equivalentes:

ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) = ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) =
ciclo(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) = ciclo(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) =
cRGDfNMeV = c(RGDfNMeV).

Resultados recentes mostram que a inibição de integrinas, especialmente $\alpha\beta 3$ e/ou $\alpha\beta 5$, comumente expressadas em várias células cancerosas, tais como glioblastoma, pode reduzir significativamente a resistência para radiação ionizante de células cancerosas radorresistentes de modo diverso e/ou pode induzir um aumento da sensibilidade de células cancerosas para radiação ionizante. Radiação ionizante a este respeito é preferencialmente radiação de feixe externo e especialmente radiação de

feixe externo fracionado.

5 Especialmente com respeito a tumores cerebrais primários, tais como astrocitoma e glioblastoma multiforme, uma percentagem significativa dos pacientes morrerá de uma recidiva originada nos campos da radiação, provavelmente em consequência de baixa sensibilidade tumoral a radiação causada por uma ativação da sinalização de sobrevivência. Esta aumentada resistência a radiação (a seguir denominada "radiorresistência") é devida à modulação de diferentes caminhos de transdução de sinais biológicos e a uma conversação cruzada entre as células tumorais e seu microambiente.

10 Por conseguinte, ligantes de integrina específicos, especialmente ligantes de integrina específicos para $\alpha\beta3$ e/ou $\alpha\beta5$ integrinas de acordo com a invenção pode ser aplicados com sucesso para melhorar a eficácia de vários agentes coterapêuticos contra câncer e especialmente a eficácia da terapia de radiação. Terapia de radiação a este respeito é preferencialmente
15 radiação de feixe externo e especialmente radiação de feixe externo fracionado.

Glioblastoma (GBM, Astrocitoma, Organização Mundial de Saúde Grau IV), também denominado Glioblastomamultiforme ou Glioblastoma multiforme, são tumores cerebrais invasivos com um mau prognóstico, e
20 uma sobrevivência média independente de tratamento de em torno de 14 a 15 meses. De modo geral, tumores localmente invasivos inevitavelmente recidivam, quer tratados com cirurgia, quimioterapia ou irradiação. O estado corrente do regime da técnica ("protocolo EORTC", conforme estabelecido por Stupp e colaboradores) usa RTX graduada acompanhada pelo agente citotóxico temozolomida (vide especialmente R.Stupp et al., NEJM 2005). Até o
25 momento, este no máximo estendeu a expectativa de vida dos pacientes por alguns meses.

Glioblastoma é altamente vascularizado, e o processo angiogênico é necessário para desenvolvimento tumoral. Tanto a vasculatura do
30 GBM quanto os próprios GBMs superexpressam a integrina $\alpha\beta3$. Foi demonstrado in vitro que isto suporta a sobrevivência de linhagens de células de GBM, bem como é uma característica de endotélios angiogênicos, dirigidos

para dentro do ciclo celular por fatores de crescimento derivados de tumores como VEGF. A inibição de $\alpha_v\beta_3$ sobre células endoteliais e linhagens de células de glioblastoma isoladas induz morte celular, e pode ativar apoptose. Também foi demonstrado que RTX induz expressão de $\alpha_v\beta_3$ sobre células endoteliais. Juntos estes dados sugerem que $\alpha_v\beta_3$ pode suportar a sobrevivência do compartimento vascular e tumoral do GBM.

Cilengitide é um pentapeptídeo cíclico que liga especificamente a alfa-v integrinas, notavelmente a $\alpha_v\beta_3$, e inibe sua ativação por seus ligantes dentro da matriz extracelular. Cilengitide preferencialmente induz apoptose em culturas de células endoteliais e de GBM.

Um estudo clínico fase I usou tratamento com cilengitide em um estudo de aumento progressivo da dose sobre vários tumores cerebrais (NABT 9911). Em alguns dos pacientes com GBM neste estudo, foi vista uma indicação da reação. Cilengitide (= ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), em contraste muito acentuado com a maioria dos terapêuticos contra câncer atualmente em uso tem um perfil de efeito colateral muito inócuo, sem MTD conhecido em seres humanos – e é muito bem-tolerado.

Além da mortalidade de essencialmente 100% em pacientes com GBM (índice de sobrevivência de 2 anos de cerca de 25%), a morbidez a partir de complicações neurológicas também degrada rapidamente a qualidade de vida (QOL).

Portanto, é um objeto da presente invenção proporcionar um tratamento mais eficaz e melhor tolerado para pacientes com GBM levando a reforço da qualidade de vida e aumento da sobrevivência média, preferencialmente tanto em pacientes com GBM depois da 1^a recidiva como no tratamento de pacientes com GBM de primeira linha.

Portanto, um objeto preferencial da presente invenção é um método de tratamento de GBM, compreendendo administração de Cilengitide por infusão i.v. em pacientes com GBM, preferencialmente pacientes com GBM depois da 1^a recidiva, mais preferencialmente pacientes com GBM recém-diagnosticados (tratamento de 1^a linha), preferencialmente até a progressão do tumor, doença estável ou ocorrer a cura. Neste método de trata-

mento, a Cilengitide preferencialmente é administrada duas vezes por semana (por exemplo, q3q4), preferencialmente em uma infusão i.v. de cerca de 1 h, preferencialmente em infusão de solução salina, e preferencialmente ou em 500 mg de dose exata ou 2000 mg de dose exata.

- 5 Vantajosamente, MRI e indicações neurológicas de resposta tumoral objetiva a este método de tratamento também podem ser mostradas no mínimo 20% dos pacientes de GBM confirmados patologicamente sob terapia.

- 10 Este método de tratamento pode ser combinado opcional, parcial ou totalmente, com administração de um ou mais agentes coterapêuticos contra câncer, preferencialmente conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente.

- 15 Além disso, devido às propriedades sinérgicas de reforço da eficácia do ligante de integrina específico Cilengitide com vários agentes coterapêuticos contra câncer, a combinação de Cilengitide, no mínimo um quimioterápico e radiação de feixe externo é um aspecto preferencial da presente invenção.

- 20 Por exemplo, o padrão de tratamento de glioblastoma multiforme, associando radioterapia e temozolomida, somente aumentou a sobrevida média de pacientes ressecados por 2,5 meses (12,1 → 14,6 meses) comparado com somente radioterapia (Stupp et al., 2005). No entanto, em combinação com no mínimo um ligante de integrina específico de acordo com a invenção, preferencialmente selecionado entre Vitaxin, Abegrin, CN-TO95 e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), mais preferencialmente selecio-
- 25 nado entre Vitaxin, Abegrin e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) e especial e preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), este tratamento de rotina apresenta eficácia significativamente aprimorada com respeito a um aumento da sobrevida média e da qualidade de vida. Por conseguinte, esta combinação de radioterapia, temozolomida e no mínimo um ligante de inte-
- 30 grina específico conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, é um aspecto preferencial da presente invenção.

Portanto, combinações de no mínimo um ligante de integrina

específico conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, e no mínimo um agente coterapêutico contra câncer conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, pode ser usado de modo eficaz para tratar crescimento de tumor intracerebral no cérebro de um hospedeiro. O crescimento de tumor intracerebral no cérebro de um hospedeiro de acordo com a invenção inclui, mas não está limitado a tumores cerebrais primários, astrocitoma, tais como astrocitoma grau I a IV (WHO), e especialmente glioblastoma multiforme. O crescimento de tumor intracerebral preferencialmente também inclui metástases intercerebrais dos outros tipos de câncer, preferencialmente tipos de câncer selecionados entre câncer pulmonar de células pequenas e câncer pulmonar de células não-pequenas, preferencialmente câncer pulmonar de células não-pequenas, câncer de mama, melanoma metastático, câncer de próstata metastático independente de androgênio, câncer de próstata metastático dependente de androgênio, e mais preferencialmente de câncer de mama, câncer pulmonar de células pequenas e especialmente câncer pulmonar de células não pequenas.

Portanto, a presente invenção preferencialmente também refere-se ao uso de

- a) (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, e
 - b) no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a)
- para a fabricação de um medicamento para o tratamento de crescimento tumoral intracerebral no cérebro de um hospedeiro, preferencialmente tumores cerebrais primários e especialmente astrocitoma.

Mais preferencialmente, a invenção também refere-se ao uso de

- a) (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, e
 - b) no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a)
- para a fabricação de um medicamento para o tratamento de crescimento tumoral intracerebral no cérebro de um hospedeiro, preferencialmente tumo-

res cerebrais primários e especialmente astrocitoma, em que no mínimo um ligante de integrina específico é selecionado entre Vitaxin, Abegrin, CNTO95 e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), preferencialmente selecionado entre Vitaxin, Abegrin e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), mais preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val).

Mais preferencialmente, a invenção também refere-se ao uso de

- a) (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, e
 - b) no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a)
- para a fabricação de um medicamento para o tratamento de crescimento tumoral intracerebral no cérebro de um hospedeiro, preferencialmente tumores cerebrais primários e especialmente astrocitoma em que no mínimo um ligante de integrina específico é selecionado entre Vitaxin, Abegrin e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), e no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a) é selecionado entre radioterapia, preferencialmente radiação de feixe externo, e temozolomida.

Especial e preferencialmente, a invenção também refere-se ao uso de (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, selecionado entre e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), para a fabricação de um medicamento para o tratamento de crescimento tumoral intracerebral no cérebro de um hospedeiro, preferencialmente tumores cerebrais primários e especialmente astrocitoma, em que o medicamento deve ser usado em combinação com os dois agentes coterapêuticos contra câncer adicionais, temozolomida e radioterapia, preferencialmente mais preferencialmente radiação de feixe externo e especialmente radiação de feixe externo fracionado. O ligante de integrina específico é preferencialmente aplicado substancial, simultânea ou seqüencialmente a no mínimo um dos agentes coterapêuticos contra câncer.

Por conseguinte, um aspecto preferencial da presente invenção refere-se ao uso de (uma composição contendo) no mínimo um ligante de

integrina específico, compreendendo ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), para a fabricação de um medicamento para o tratamento de glioblastoma multiforme, em que o medicamento deve ser usado em combinação com os dois agentes coterapêuticos contra câncer adicionais, temozolomida e radioterapia, preferencialmente temozolomida e radiação de feixe externo e especialmente temozolomida e radiação de feixe externo fracionado. Também neste aspecto preferencial, no mínimo o ligante de integrina específico é preferencialmente aplicado oportuno conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente.

10 Especial e preferencialmente, a invenção também refere-se ao uso de (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, selecionado entre e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), para a fabricação de um medicamento para o tratamento de crescimento tumoral intracerebral no cérebro de um hospedeiro, preferencialmente tumores cerebrais primários e especialmente astrocitoma, em que o medicamento deve ser
15 usado em combinação com os dois agentes coterapêuticos contra câncer adicionais, temozolomida e radioterapia, preferencialmente mais preferencialmente radiação de feixe externo e especialmente radiação de feixe externo fracionado, em que no mínimo um dos ligantes de integrina específicos é
20 administrado em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente 1 a 8 horas (h), preferencialmente 2 a 6 h, e mais preferencialmente 2 a 4 h antes da aplicação da radioterapia e/ou da temozolomida.

Ainda mais preferencialmente, a invenção também refere-se ao
25 uso de

- a) (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, e
 - b) no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a)
- 30 para a fabricação de um medicamento para o tratamento glioblastoma, preferencialmente glioblastoma multiforme, em que no mínimo um ligante de integrina específico é selecionado entre Vitaxin, Abegrin e ciclo-(Arg-Gly-

Asp-DPhe-NMe-Val), em que a) é administrado em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente 1 a 8 horas (h), preferencialmente 2 a 6 h, e mais preferencialmente 2 a 4 h antes da aplicação de b).

5 Ainda mais preferencialmente, a invenção também refere-se ao uso de

a) (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, e

b) no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente
10 de no mínimo um ligante de integrina específico de a)

para a fabricação de um medicamento para o tratamento glioblastoma, preferencialmente glioblastoma multiforme, em que no mínimo um ligante de integrina específico é selecionado entre Vitaxin, Abegrin e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), e no mínimo um agente coterapêutico adicional contra
15 câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a) é selecionado entre radioterapia, preferencialmente radiação de feixe externo, e agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos e/ou agentes imunotóxicos, preferencialmente temozolomida,

em que a) é administrado em uma administração oportuna conforme descrito
20 aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente 1 a 8 horas (h), preferencialmente 2 a 6 h, e mais preferencialmente 2 a 4 h antes da aplicação de b).

Ainda mais preferencialmente, a invenção também refere-se ao uso de

25 a) (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, e

b) no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente
de no mínimo um ligante de integrina específico de a)

para a fabricação de um medicamento para o tratamento glioblastoma, preferencialmente glioblastoma multiforme, em animais humanos,
30 em que no mínimo um ligante de integrina específico é selecionado entre Vitaxin, Abegrin e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val),

em que a) é administrado 2 a 32 horas (h), preferencialmente 4 a 24h, mais preferencialmente 6 a 20 h e mais preferencialmente 6 a 16 h antes da aplicação de b).

5 Ainda mais preferencialmente, a invenção também refere-se ao uso de

a) (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, e

b) no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a)

10 para a fabricação de um medicamento para o tratamento glioblastoma, preferencialmente glioblastoma multiforme, em animais humanos, em que no mínimo um ligante de integrina específico é selecionado entre Vitaxin, Abegrin e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), e no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a) é selecionado entre radioterapia, preferencialmente radiação de feixe externo, e agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos e/ou agentes imunotóxicos, preferencialmente temozolomida, em que a) é administrado 2 a 32 horas (h), preferencialmente 4 a 24h, mais preferencialmente 6 a 20 h e mais preferencialmente 6 a 16 h antes da aplicação de b).

20 Especial e preferencialmente, a invenção também refere-se ao uso de (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, selecionado entre ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), os derivados, solvatos e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, e especialmente
25 ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), para a fabricação de um medicamento para o tratamento de crescimento tumoral intracerebral no cérebro de um hospedeiro, preferencialmente tumores cerebrais primários e especialmente astrocitoma, em que o medicamento deve ser usado em combinação com os dois agentes coterapêuticos contra câncer adicionais, temozolomida e radio-
30 terapia, preferencialmente temozolomida e radiação de feixe externo e especialmente temozolomida e radiação de feixe externo fracionado, em que no mínimo um dos ligantes de integrina específicos é administrado em uma

administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente 1 a 8 horas (h), preferencialmente 2 a 6 h, e mais preferencialmente 2 a 4 h antes da aplicação da radioterapia e/ou da temozolomida.

- 5 Especial e preferencialmente, a invenção também refere-se ao uso de (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, selecionado entre ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) e os sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de crescimento tumoral intracerebral no cérebro de um
- 10 animal humano, preferencialmente tumores cerebrais primários e especialmente astrocitoma, em que o medicamento deve ser usado em combinação com os dois agentes coterapêuticos contra câncer adicionais, temozolomida e radioterapia, preferencialmente temozolomida e radiação de feixe externo e especialmente temozolomida e radiação de feixe externo fracionado, em
- 15 que no mínimo um dos ligantes de integrina específicos é administrado 2 a 32 horas (h), preferencialmente 4 a 24 h, mais preferencialmente 6 a 20 h e mais preferencialmente 6 a 16 h antes da aplicação da radioterapia e/ou da temozolomida.

- Especial e preferencialmente, a invenção também refere-se ao
- 20 uso de (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, compreendendo ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), para a fabricação de um medicamento para o tratamento de glioblastoma multiforme, em que o medicamento deve ser usado em combinação com os dois agentes coterapêuticos contra câncer adicionais, temozolomida e radioterapia, preferencialmente temozolomida e radiação de feixe externo e especialmente temozolomida e radiação de feixe externo fracionado, em que no mínimo o ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) é administrado em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de
- 25 patente de patente, preferencialmente 1 a 24 horas (h), preferencialmente 1 a 20 h, mais preferencialmente 2 a 20 h, mais preferencialmente 2 a 16 h, 3 a 16, ainda mais preferencialmente 3 a 12 h e especialmente 4 a 10 h antes da aplicação da radioterapia e/ou da temozolomida.
- 30

Especial e preferencialmente, a invenção também refere-se ao uso de (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, compreendendo ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), para a fabricação de um medicamento para o tratamento de glioblastoma multiforme, em que o

5 medicamento deve ser usado em combinação com os dois agentes coterapêuticos contra câncer adicionais, temozolomida e radioterapia, preferencialmente temozolomida e radiação de feixe externo e especialmente temozolomida e radiação de feixe externo fracionado, em que no mínimo o ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) é administrado

10 em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente 1 a 10 horas (h), preferencialmente 2 a 8 h, mais preferencialmente 2 a 6 h, ainda mais preferencialmente 3 a 8 h, ainda mais preferencialmente 3 a 6 h e especialmente 4 a 8 h antes da aplicação da radioterapia e/ou da temozolomida.

15 Recentes resultados *in vitro* mostram um aumento na morte/deterioração celular depois de tratamento de combinação de linhagens celulares de câncer pulmonar, tais como A549, H157, H322, H460 e/ou H1975, com ligantes de integrina específicos, tais como Vitaxin, Abegrin, CNTO95 e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), e agentes coterapêuticos

20 contra câncer, tais como Cisplatina, Oxaliplatina, Vinblastina, Taxol, Gencitabina, Gleevec, Iressa, e radioterapia, preferencialmente radiação de feixe externo e/ou radiação de feixe externo fracionado. Os resultados sugerem que agentes coterapêuticos contra câncer, tais como radiação, podem induzir expressão de integrinas relevantes em células de câncer pulmonar, e/ou

25 o o ligante de integrina específico está agindo como um amplificador da eficácia, por exemplo, como um radio amplificador. Além disso, a aplicação combinada de no mínimo um ligante de integrina específico e no mínimo um agente coterapêutico contra câncer, preferencialmente radiação, resulta em morte celular significativa e portanto reduz as curvas de sobrevida das células

30 las tratadas respectivas consideravelmente. Por conseguinte, as combinações parecem induzir de modo eficaz morte celular, provavelmente devido a apoptose e/ou morte celular mitótica, em células endoteliais e células tumorais.

rais, especialmente em células de câncer pulmonar e especialmente em células de câncer pulmonar de células não-pequenas. A extensão do efeito pode depender do grau de expressão-alvo, isto é, expressão de integrina. Portanto, combinações de no mínimo um ligante de integrina específico conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, e no mínimo um agente coterapêutico contra câncer conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, pode ser usado de modo eficaz para tratar câncer pulmonar, e especialmente câncer pulmonar de células pequenas, câncer pulmonar de células não-pequenas e/ou metástases dos mesmos.

10 Portanto, a presente invenção preferencialmente também refere-se ao uso de

- a) (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, e
 - b) no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a)
- 15 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer pulmonar, preferencialmente câncer pulmonar de células não-pequenas (NSCLC).

Mais preferencialmente, a invenção também refere-se ao uso de

- a) (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, e
 - b) no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a)
- 20 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer pulmonar, preferencialmente câncer pulmonar de células não-pequenas (NSCLC),
- 25 em que no mínimo um ligante de integrina específico é selecionado entre Vitaxin, Abegrin, CNTO95 e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), preferencialmente selecionado entre Vitaxin, Abegrin e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), mais preferencialmente selecionado entre ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) e os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

30 Mais preferencialmente, a invenção também refere-se ao uso de

- a) (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, e

- b) no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a)
- para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer pulmonar, preferencialmente câncer pulmonar de células não-pequenas (NSCLC),
- 5 em que no mínimo um ligante de integrina específico é selecionado entre Vitaxin, Abegrin e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), and no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a) é selecionado entre radioterapia, preferencialmente radiação de feixe externo, agentes quimioterápicos, agentes
- 10 citotóxicos e/ou agentes imunotóxicos, preferencialmente selecionado entre Cisplatina, Oxaliplatina, Vinblastina, Taxol, Gencitabina, Gleevec e Iressa.

Ainda mais preferencialmente, a invenção também refere-se ao uso de

- a) (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, e
- 15 b) no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a)
- para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer pulmonar, preferencialmente câncer pulmonar de células não-pequenas (NSCLC),
- 20 em que no mínimo um ligante de integrina específico é selecionado entre Vitaxin, Abegrin, CNTO95 e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), preferencialmente selecionado entre Vitaxin, Abegrin e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), mais preferencialmente selecionado entre ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) e os sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, em que a) é
- 25 administrado em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente 1 a 8 horas (h), preferencialmente 2 a 6 h, e mais preferencialmente 2 a 4 h antes da aplicação de b).

Ainda mais preferencialmente, a invenção também refere-se ao uso de

- 30 a) (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, e
- b) no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente

de no mínimo um ligante de integrina específico de a)

para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer pulmonar, preferencialmente câncer pulmonar de células não-pequenas (NSCLC), em que no mínimo um ligante de integrina específico é selecionado entre

5 Vitaxin, Abegrin, CNTO95 e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), preferencialmente selecionado entre Vitaxin, Abegrin e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), mais preferencialmente selecionado entre ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) e os sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, e no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um

10 ligante de integrina específico de a) é selecionado entre radioterapia, preferencialmente radiação de feixe externo, agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos e/ou agentes imunotóxicos, preferencialmente selecionado entre Cisplatina, Oxaliplatina, Vinblastina, Taxol, Gencitabina, Gleevec e Iressa,

em que a) é administrado em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente 1

15 a 8 horas (h), preferencialmente 2 a 6 h, e mais preferencialmente 2 a 4 h antes da aplicação de b).

Ainda mais preferencialmente, a invenção também refere-se ao uso de

- 20 a) (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, e
- b) no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a)

para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer pulmonar, preferencialmente câncer pulmonar de células não-pequenas (NSCLC), em animais humanos,

em que no mínimo um ligante de integrina específico é selecionado entre Vitaxin, Abegrin, CNTO95 e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), preferencialmente selecionado entre Vitaxin, Abegrin e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), mais preferencialmente selecionado entre e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val),

30

em que a) é administrado 2 a 32 horas (h), preferencialmente 4 a 24h, mais

preferencialmente 6 a 20 h e mais preferencialmente 6 a 16 h antes da aplicação de b).

Ainda mais preferencialmente, a invenção também refere-se ao uso de

- 5 a) (uma composição contendo) no mínimo um ligante de integrina específico, e
b) no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a)

para a fabricação de um medicamento para o tratamento de
10 câncer pulmonar, preferencialmente câncer pulmonar de células não-pequenas (NSCLC), em animais humanos,

em que no mínimo um ligante de integrina específico é selecionado entre Vitaxin, Abegrin, CNTO95 e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), preferencialmente selecionado entre Vitaxin, Abegrin e ciclo-(Arg-Gly-Asp-
15 DPhe-NMe-Val), mais preferencialmente selecionado entre ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) e os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,

e no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a) é selecionado entre radioterapia, preferencialmente radiação de feixe externo, agentes
20 quimioterápicos, agentes citotóxicos e/ou agentes imunotóxicos, preferencialmente selecionado entre Cisplatina, Oxaliplatina, Vinblastina, Taxol, Gencitabina, Gleevec e Iressa,

em que a) é administrado 2 a 32 horas (h), preferencialmente 4 a 24h, mais preferencialmente 6 a 20 h e mais preferencialmente 6 a 16 h antes da aplicação de b).
25

Uso de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer, em que o medicamento deve ser usado em combinação com radioterapia, preferencialmente radiação de feixe externo,
30 em que o ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo é administrado 2 a 32 horas (h), preferencialmente 4 a 24 h, mais preferencialmente 6 a 20 h e mais preferencialmente 6 a 16 h an-

tes da aplicação de radioterapia. A este respeito, o câncer é preferencialmente selecionado entre câncer intracerebral, câncer de cabeça e pescoço, câncer retal, câncer de mama, câncer pulmonar de células pequenas, câncer pulmonar de células não-pequenas e especialmente de glioblastoma multiforme, câncer de mama, câncer pulmonar de células pequenas, câncer pulmonar de células não-pequenas e metástases cerebrais do mesmo.

O objetivo da presente invenção é o uso de no mínimo um ligante de integrina específico, compreendendo ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de tumores cerebrais primários, em que o medicamento deve ser usado em combinação com radioterapia, preferencialmente radiação de feixe externo, em que no mínimo o ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo é administrado a um paciente em uma quantidade de cerca de 1000 mg por semana ou cerca de 4000 mg por semana. Em um aspecto da presente invenção, o medicamento é usado na ausência de um agente coterapêutico adicional contra câncer. Em outro aspecto da presente invenção, o medicamento é combinado com um ou mais agentes coterapêuticos contra câncer adicionais, preferencialmente agente coterapêutico contra câncer conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente.

O objetivo da presente invenção é o uso de no mínimo um ligante de integrina específico, compreendendo ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de tumores, em que o medicamento deve ser usado em combinação com temozolomida e/ou radioterapia, preferencialmente radiação de feixe externo, em que no mínimo o ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo é administrado a um paciente em uma quantidade de 800 mg a 7000 mg por semana.

Preferencialmente, a quantidade de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, preferencial-

mente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), a ser administrada a um paciente por semana é administrada em cerca de quantidades iguais de cerca de 500 mg ou cerca de 2000 mg para cada administração.

5 Mais preferencialmente, a quantidade de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), é administrada a um paciente em uma quantidade de cerca de 1000 mg por semana, cerca de 1500 mg por semana, cerca de 2500 mg por semana, cerca de 4000 mg por semana ou cerca de 6000 mg por semana.

10 Preferencialmente, a quantidade de cerca de 1000 mg de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, preferencialmente de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), por semana é administrada em um esquema de administração de duas vezes por semana.

15 Preferencialmente, a quantidade de cerca de 4000 mg de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, preferencialmente de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), por semana é administrada em um esquema de administração de duas vezes por semana, preferencialmente em cerca de quantidades iguais de cerca de 2000 mg cada.

20 No esquema de administração de duas vezes por semana, a administração é feita preferencialmente em um dia um e em seguida no dia três ou um dia quatro. Portanto, o esquema de administração de duas vezes por semana é feito preferencialmente ou em um esquema alternado a cada
25 terceiro dia/a cada quarto dia ou em um esquema alternado a cada quarto dia/a cada terceiro dia, tal como uma administração às segundas-feiras e às quintas-feiras (como um exemplo do esquema 3/4) ou às terças-feiras e às sextas-feiras (como um exemplo adicional do esquema 3/4), ou às quintas-feiras às quintas-feiras e às segundas-feiras (como um exemplo do esquema
30 4/3) ou às sextas-feiras e às terças-feiras (como um exemplo adicional do esquema 4/3).

O esquema de administração de duas vezes por semana, prefe-

rencialmente o esquema de administração de duas vezes por semana conforme descrito acima, pode ser aplicado ao paciente uma vez ou várias vezes. Preferencialmente, é aplicado várias vezes, ainda mais preferencialmente no mínimo três vezes ou no mínimo seis vezes. Por exemplo, o esquema de administração de duas vezes por semana pode ser aplicado continuamente até ocorrer cura, doença estável ou progressão do tumor. Tipicamente, o esquema de administração de duas vezes por semana, preferencialmente o esquema de administração de duas vezes por semana conforme descrito acima, é aplicado 4 a 156 vezes, tais como cerca de 4 vezes, cerca de 8 vezes, cerca de 16 vezes, cerca de 24 vezes, cerca de 35 vezes, cerca de 70 vezes ou cerca de 104 vezes.

O esquema de administração de duas vezes por semana pode ser combinado parcial ou totalmente com radioterapia, preferencialmente radioterapia conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Preferencialmente, o esquema de administração de duas vezes por semana é combinado parcialmente com radioterapia.

Preferencialmente, a quantidade de cerca de 1500 mg de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, preferencialmente de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), por semana é administrada em um esquema de administração de três vezes por semana, preferencialmente em cerca de quantidades iguais de cerca de 500 mg cada.

Preferencialmente, a quantidade de cerca de 6000 mg de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, preferencialmente de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), por semana é administrada em um esquema de administração de três vezes por semana, preferencialmente em cerca de quantidades iguais de cerca de 2000 mg cada.

No esquema de administração de três vezes por semana, a administração é feita preferencialmente ou em um dia um, em um dia três ou em um dia quatro e em seguida em um dia 6, ou mais preferencialmente em um dia um, em um dia 3 e em um dia 5, e então seguido de dois dias conse-

cutivos sem administração. O último esquema de administração de três vezes por semana, por exemplo, tipicamente se inicia em uma segunda-feira, seguido por uma administração na quarta-feira seguinte e uma administração na sexta-feira, com sábado e domingo sem tratamento.

- 5 O esquema de administração de três vezes por semana, preferencialmente o esquema de administração de três vezes por semana conforme descrito acima, pode ser aplicado ao paciente uma vez ou várias vezes. Preferencialmente, é aplicado várias vezes, ainda mais preferencialmente no mínimo três vezes ou no mínimo seis vezes. Por exemplo, o esquema de administração de três vezes por semana pode ser aplicado continuamente até ocorrer cura ou progressão do tumor. Tipicamente, o esquema de administração de duas vezes por semana, preferencialmente o esquema de administração de duas vezes por semana conforme descrito acima, é aplicado 4 a 156 vezes, tal como cerca de 4 vezes, cerca de 8 vezes, cerca de 16 vezes, cerca de 24 vezes, cerca de 35 vezes, cerca de 70 vezes ou cerca de 104 vezes.

- O esquema de administração de três vezes por semana pode ser combinado parcial ou totalmente com radioterapia, preferencialmente radioterapia conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente.
- 20 Preferencialmente, o esquema de administração de três vezes por semana é combinado parcialmente com radioterapia.

- Preferencialmente, a quantidade de cerca de 2500 mg de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, preferencialmente de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), por semana é administrada em um esquema de administração de cinco vezes por semana, preferencialmente em cerca de quantidades iguais de cerca de 500 mg cada. No esquema de administração de cinco vezes por semana, a administração é feita preferencialmente em cinco dias consecutivos, preferencialmente seguidos por 2 dias em uma série sem administração. Este esquema de "5 dias de administração consecutiva seguidos por 2 dias consecutivos sem administração" pode ser repetido uma vez ou várias vezes. Preferencialmente, este esquema de "5 dias de administração consecutiva se-
- 25
- 30

guiados por 2 dias consecutivos sem administração" descrito acima é realizado mais de uma vez mas preferencialmente menos de 18 vezes, mais preferencialmente 2 a 12 vezes, ainda mais preferencialmente 3 a 8 vezes e especialmente 4 a 6 vezes, por exemplo 2 vezes, 3 vezes, 4 vezes, 5 vezes, 6
5 vezes, 8 vezes ou 12 vezes. Especial e preferencialmente, esquema de "5 dias de administração consecutiva seguidos por 2 dias consecutivos sem administração" é aplicado 6 vezes.

Preferencialmente, este esquema de "5 dias de administração consecutiva seguidos por 2 dias consecutivos sem administração" é combinado com radioterapia conforme descrito aqui, neste pedido de patente de
10 patente, preferencialmente radioterapia conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, que é aplicado ao paciente em um esquema de "5 dias de administração consecutiva seguidos por 2 dias consecutivos sem administração" análogo que preferencialmente corre em paralelo ao outro
15 esquema, preferencialmente com os mesmos dois dias sem administração.

Com referência às quantidades e/ou aos esquemas de administração por semana descritos aqui, neste pedido de patente de patente, o ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-
20 Asp-DPhe-NMeVal), é preferencialmente administrado em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, geralmente 1,5 a 20 horas (h), preferencialmente 2 a 16 h, mais preferencialmente 2 a 12 h, ainda mais preferencialmente 2 a 10 h, ainda mais preferencialmente 3 a 10 h e especialmente 2 a 8 h antes da aplicação da radioterapia. Alternativamente, o ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-
25 DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo é administrado em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente 1 a 10 horas (h), preferencialmente 1 a 6, mais preferencialmente 2 a 8, ainda mais preferencialmente
30 3 a 8 h, ainda mais preferencialmente 3 a 6 e especialmente 4 a 8 h antes da aplicação da radioterapia.

De acordo com a invenção, o ligante de integrina específico ci-

clo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), e opcionalmente no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico, preferencialmente

5 selecionado entre agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos e/ou agentes imunotóxicos, mais preferencialmente selecionado entre Temozolomida, Cisplatina, Oxaliplatina, Carboplatina, 5-FU, Darcabazina, Procarbazina, Vinblastina, Vincristina, Irinotecan, Paclitaxel, Docetaxel, Gencitabina, Gleevec, Iressa, Tarceva e Nexavar, ainda mais preferencialmente preferencial-

10 mente selecionado entre Temozolomida, Cisplatina, Oxaliplatina, Vinblastina, Taxol, Gencitabina, Gleevec e Iressa, e/ou selecionado entre o grupo consistindo em Herceptin, Bevacizumab (rhuMAB-VEGF, Avastin[®]), Cetuximab (Erbix[®]) e Nimotuzumab, and preferencialmente Sorafenib (Nexavar[®]), Sunitinib (Sutent[®]) e ZD6474 (ZACTIMA[®]), e radioterapia, preferencialmente

15 radioterapia conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, é preferencialmente administrado a um paciente que necessite do mesmo em uma dose/um modo de administração/esquema de dosagem dado abaixo:

O ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) é preferencialmente administrado

20 em uma dose exata de cerca de 500 mg ou cerca de 2000 mg por administração, preferencialmente em um esquema de administração semanal selecionado entre um esquema de administração de duas vezes por semana, um esquema de administração de três vezes por semana e um esquema de

25 administração de cinco vezes por semana, preferencialmente conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, mais preferencialmente no esquema de administração de duas vezes por semana conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, cujo esquema de administração é preferencialmente repetido no mínimo uma vez, mais preferencialmente no

30 mínimo duas vezes, mais preferencialmente no mínimo 5 vezes e ainda mais preferencialmente no mínimo 35 vezes. Preferencialmente, é repetido menos de 150 vezes, mais preferencialmente menos de 100 vezes, no mínimo se

for administrado sem uma pausa, intervalo ou hiato de no mínimo uma semana, preferencialmente de no mínimo quatro semanas. Depois de uma pausa, hiato ou intervalo similar, o esquema de administração acima descrito pode ser repetido uma vez ou várias vezes, caso necessário. Por conseguinte, o esquema de administração acima descrito é preferencialmente aplicado ao paciente por no mínimo 2 semanas, preferencialmente no mínimo 6 semanas, mais preferencialmente no mínimo 12 semanas, ainda mais preferencialmente no mínimo 24 semanas, e especialmente no mínimo 35 semanas, por exemplo por cerca de 4 semanas, por cerca de 6 semanas, por cerca de 35 semanas, por cerca de 36 semanas, por cerca de 72 semanas ou por cerca de 120 semanas. No esquema de administração acima descrito, o ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), é preferencialmente administrado. No esquema de administração acima descrito, o ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), é preferencialmente administrado por infusão i. v. duas vezes por semana, preferencialmente no Dia 1 e 4, por exemplo, segunda-feira e quinta-feira ou terça-feira e sexta-feira), preferencialmente por 35 semanas ou no mínimo 35 semanas sem uma pausa. No esquema de administração acima descrito, a administração pode ser continuada até ocorrer progressão, doença estável ou cura. Preferencialmente, a administração do ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), se inicia no Dia 1 de cada semana.

Preferencialmente, a administração do ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), é combinada, parcial ou totalmente, preferencial e parcialmente, com a administração de no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico, em que o agente

coterapêutico contra câncer adicional é preferencialmente conforme definido aqui, neste pedido de patente de patente, mais preferencialmente selecionado entre o grupo consistindo em agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos, agentes imunotóxicos e/ou radioterapia, e especial e preferencialmente

5 selecionado entre o grupo consistindo em Temozolomida, Cisplatina, Oxaliplatina, Carboplatina, 5-FU, Darcabazina, Procarbazina, Vinblastina, Vincristina, Irinotecan, Paclitaxel, Docetaxel, Gencitabina, Gleevec, Iressa, Tarceva e Nexavar, até mais preferencialmente selecionado entre Temozolomida, Cisplatina, Oxaliplatina, Vinblastina, Taxol, Gencitabina, Gleevec e Iressa,

10 e/ou selecionado entre o grupo consistindo em Herceptin, Bevacizumab (rhuMAb-VEGF, Avastin[®]), Cetuximab (Erbix[®]) e Nimotuzumab, e preferencialmente Sorafenib (Nexavar[®]), Sunitinib (Sutent[®]) e ZD6474 (ZACTIMA[®]), e/ou radioterapia.

Preferencialmente, a administração do ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), é combinada, parcial ou totalmente, preferencial e parcialmente, com a administração ou liberação de radioterapia, preferencialmente radiação de feixe externo e especialmente radioterapia focal. Preferencialmente, a radioterapia

15 é administrada ou liberada em um ou mais dias dentro de uma ou mais semanas nas quais o ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), é administrado em um esquema de administração semanal, preferencialmente um esquema de administração

20 semanal conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Mais preferencialmente, a radioterapia é administrada ou liberada em um ou mais dias dentro de uma ou mais semanas nas quais o ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) é

25 administrado em um esquema de administração de duas vezes por semana. A radioterapia, preferencialmente radiação de feixe externo e especialmente radioterapia focal, é preferencialmente administrada ou liberada durante um

30

período de 1 a 12 semanas, preferencialmente 2 a 10 semanas, mais preferencialmente 3 a 8 semanas e especialmente 4 a 6 semanas, por exemplo cerca de 3 semanas, cerca de 5 semanas, cerca de 6 semanas, cerca de 7 semanas ou cerca de 9 semanas, com uma administração ou liberação em 1 a 7 dias, preferencialmente 2 a 6 dias e especialmente 3 a 5 dias, por exemplo, 2 dias, 3 dias, 5 dias or 7 dias, por semana.

Preferencialmente, a administração do ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), é combinada, parcial ou totalmente, preferencial e parcialmente, com a administração ou liberação de radioterapia focal, em que 40 a 70 Gray (Gy), preferencialmente 50 a 66 Gy, mais preferencialmente 55 a 62 Gy, por exemplo cerca de 58 Gy, cerca de 60 Gy ou cerca de 65 Gy são administrados ou liberados ao paciente, preferencialmente em frações de 0,5 a 5 Gy, mais preferencialmente 1 a 3 Gy e especialmente 1,5 a 2,5 Gy, por exemplo cerca de 1,3 Gy, cerca de 1,6 Gy, cerca de 1,8 Gy, cerca de 2,0 Gy ou cerca de 2,2 Gy, por administração ou liberação, a qual é preferencialmente também a quantidade de radiações por dia na qual a administração ou liberação da radiação ocorre. Por conseguinte, uma administração ou liberação de 1,5 a 2,5 Gy e preferencialmente 1,8 a 2,2 Gy por dia por 5 dias dentro de uma semana, ainda mais preferencialmente 5 dias consecutivos dentro de uma semana, é preferencial. O tipo de aplicação de radioterapia focal conforme descrito acima é preferencial no tratamento de tumores cerebrais primários, incluindo astrocitoma, preferencialmente astrocitoma grau III e/ou grau IV, e especialmente GBM.

Alternativamente, a administração do ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), é combinada, parcial ou totalmente, preferencial e parcialmente, com a administração ou liberação de radioterapia focal, em que 20 a 50 Gray (Gy), preferencialmente 25 a 40 Gy, mais preferencialmente 28 a 35 Gy, por exemplo cerca de 28 Gy, cerca de 30 Gy ou cerca de 35 Gy são administrados ou

- liberados ao paciente, preferencialmente em frações de 0,5 a 5 Gy, mais preferencialmente 0,8 a 3 Gy e especialmente 1 a 2,5 Gy, por exemplo cerca de 1,0, cerca de 1,3 Gy, cerca de 1,6 Gy, cerca de 1,8 Gy, cerca de 2,0 Gy, cerca de 2,5 Gy ou cerca de 3,0 Gy, por administração ou liberação, a qual é
- 5 preferencialmente também a quantidade de radiação por dia na qual a administração ou liberação da radiação ocorre. Por conseguinte, uma administração ou liberação de 1,5 to 2,5 Gy and preferencialmente 1,8 a 2,2 Gy por dia por 2 ou 3 dias dentro de uma semana é preferencial. Por conseguinte, uma administração ou liberação de 0,7 a 1,3 Gy e preferencialmente 0,9 a 1,2 Gy
- 10 por dia por 3 a 6 dias, preferencialmente por 5 dias e mais preferencialmente 5 dias consecutivos, dentro de uma semana, também é preferencial. Geralmente, a administração ou liberação de 1,0 a 3,0 Gy, preferencialmente cerca de 1,0, cerca de 2,0 Gy ou cerca de 3,0 Gy por dia por 2 ou 3 dias dentro de uma semana é especialmente preferencial. O tipo de aplicação de radio-
- 15 terapia focal conforme descrito acima é preferencial no tratamento de metástases cerebrais, preferencialmente metástases cerebrais de tipos de cânceres selecionados entre o grupo consistindo em câncer pulmonar de células pequenas e câncer pulmonar de células não-pequenas, preferencialmente câncer pulmonar de células não-pequenas, câncer de mama, melanoma me-
- 20 tastático, câncer de próstata metastático independente de androgênio, câncer de próstata metastático dependente de androgênio.

Tipicamente, ambas as quantidades de cerca de 30 Gy e cerca de 60 Gy são administradas ou liberadas ao paciente dentro de cerca de seis semanas consecutivas.

- 25 Por conseguinte, um objeto preferencial da presente invenção é um método de tratamento (A), compreendendo por paciente dentro de uma semana

- a) a administração do ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,
- 30 preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), em um esquema de administração de duas vezes por semana compreendendo cerca de 500 mg ou cerca de 2000 mg (exato) de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-

NMeVal) por administração; e

- b) a administração ou liberação uma vez ao dia de radioterapia focal fracionada a 1,5 a 2,5 Gy por fração, em 2 a 7 dias, preferencialmente 3 a 6 dias, mais preferencialmente 5 dias e especialmente preferencialmente em 5 dias consecutivos dentro de uma semana;

em que o referido tratamento é preferencialmente aplicado ao paciente por no mínimo 2 semanas, mais preferencialmente por no mínimo 2 semanas consecutivas, ainda mais preferencialmente por no mínimo 4 semanas consecutivas e especialmente por 6 ou mais semanas consecutivas, mas geralmente por menos de 13 semanas consecutivas, preferencialmente menos de então 11 semanas consecutivas e ainda mais preferencialmente menos de 9 semanas consecutivas, por exemplo uma aplicação por 2 semanas consecutivas, 4 semanas consecutivas, 5 semanas consecutivas, 6 semanas consecutivas, 7 semanas consecutivas ou 10 semanas consecutivas.

Com respeito a este método, o referido ligante de integrina específico é preferencialmente administrado em dias nos quais a radioterapia focal fracionada é administrada ou liberada ao paciente, mais preferencialmente administrado em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Com respeito a este método, o referido ligante de integrina específico é preferencialmente administrado em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, mais preferencialmente 1,5 a 20 horas (h), preferencialmente 2 a 16 h, mais preferencialmente 2 a 12 h, ainda mais preferencialmente 2 a 10 h, ainda mais preferencialmente 3 a 10 h e especialmente 2 a 8 h antes da aplicação da radioterapia.

O método de tratamento descrito acima é especialmente vantajoso no tratamento de tumores ou câncer conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente tumores ou câncer selecionado entre o grupo consistindo em tumores cerebrais primários, astrocitoma, preferencialmente astrocitoma grau II, III e/ou IV, glioblastoma, preferencialmente glioblastoma multiforme, e metástases cerebrais de outros tipos de cânceres, preferencialmente selecionados entre o grupo consistindo em

câncer pulmonar de células pequenas e câncer pulmonar de células não-pequenas, preferencialmente câncer pulmonar de células não-pequenas, câncer de mama, melanoma metastático, câncer de próstata metastático independente de androgênio, câncer de próstata metastático dependente de androgênio.

O método de tratamento descrito acima pode opcionalmente ser combinado com a administração adicional de um ou mais ligantes de integrina específicos conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, diferente de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmacêutica-
 10 mente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ligantes de integrina específicos selecionado entre o grupo consistindo em LM609, Vitaxin, Abegrin, Abciximab, P1F6, 14D9.F8 e CNTO95, mais preferencialmente Vitaxin, Abegrin, CNTO95 e Abciximab), e/ou a administração adicional de no mínimo um agente coterapêutico contra câncer conforme descrito aqui, neste pedido
 15 de patente de patente, diferente de radioterapia, preferencialmente no mínimo um agente coterapêutico contra câncer selecionado entre o grupo consistindo em Temozolomida, Cisplatina, Oxaliplatina, Carboplatina, 5-FU, Darcabazina, Procarbazina, Vinblastina, Vincristina, Irinotecan, Paclitaxel, Docetaxel, Gencitabina, Gleevec, Iressa, Tarceva e Nexavar, de modo ainda
 20 mais preferencial preferencialmente selecionado entre Temozolomida, Cisplatina, Oxaliplatina, Vinblastina, Taxol, Gencitabina, Gleevec e Iressa, e/ou selecionado entre o grupo consistindo em Herceptin, Bevacizumab (rhuMAB-VEGF, Avastin[®]), Cetuximab (Erbix[®]) e Nimotuzumab, e preferencialmente Sorafenib (Nexavar[®]), Sunitinib (Sutent[®]) e ZD6474 (ZACTIMA[®]).

25 Por conseguinte, um objeto preferencial da presente invenção é um método de tratamento (B), compreendendo por paciente dentro de uma semana

a) a administração do ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo,
 30 preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), em um esquema de administração de duas vezes por semana compreendendo cerca de 500 mg ou cerca de 2000 mg (exato) de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-

NMeVal) por administração; e

b) a administração ou liberação uma vez ao dia de radioterapia focal fractionada a 1,5 a 2,5 Gy por fração, preferencialmente em 2 a 5 dias dentro de uma semana, mais preferencialmente em 5 dias consecutivos dentro de uma semana;

c) a administração de temozolomida em 2 a 7 dias, preferencialmente 3 a 6 dias, mais preferencialmente 5 dias e especialmente preferencialmente em 5 dias consecutivos dentro de uma semana, preferencialmente em uma quantidade por dia de 25 mg/m² a 250 mg/m², mais preferencialmente 50 mg/m² a 150 mg/m², ainda mais preferencialmente 65 mg/m² a 100 mg/m², e especialmente cerca de 75 mg/m²;

em que o referido método de tratamento é preferencialmente aplicado ao paciente por no mínimo 2 semanas, mais preferencialmente por no mínimo 2 semanas consecutivas, ainda mais preferencialmente por no mínimo 4 semanas consecutivas e especialmente por 6 ou mais semanas consecutivas, mas geralmente por menos de 13 semanas consecutivas, preferencialmente menos de 11 semanas consecutivas e ainda mais preferencialmente menos de 9 semanas consecutivas, por exemplo, é aplicado por 2 semanas consecutivas, 4 semanas consecutivas, 5 semanas consecutivas, 6 semanas consecutivas, 7 semanas consecutivas ou 10 semanas consecutivas.

Com respeito a este método, o referido ligante de integrina específico é preferencialmente administrado em dias nos quais a radioterapia focal fractionada é administrada ou liberada ao paciente, mais preferencialmente administrado em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Com respeito a este método, o referido ligante de integrina específico é mais preferencialmente administrado em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, mais preferencialmente 1,5 a 20 horas (h), preferencialmente 2 a 16 h, mais preferencialmente 2 a 12 h, ainda mais preferencialmente 2 a 10 h, ainda mais preferencialmente 3 a 10 h e especialmente 2 a 8 h antes da aplicação da radioterapia. Com respeito a este método, a temozolomida é preferencialmente administrada por via oral, preferencialmente 15 a 300 mi-

nutos, mais preferencialmente 30 a 180 minutos, ainda mais preferencialmente 45 a 90 minutos e especialmente cerca de uma hora ou dentro de uma hora antes da administração ou liberação da radioterapia. Este esquema de administração para agentes coterapêuticos contra câncer diferentes de radioterapia, preferencialmente temozolomida, é preferencialmente adequado também para os outros métodos ou usos conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente.

O método de tratamento descrito acima é especialmente vantajoso no tratamento de tumores ou câncer conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente tumores ou câncer selecionado entre o grupo consistindo em tumores cerebrais primários, astrocitoma, preferencialmente astrocitoma grau II, III e/ou IV, glioblastoma, preferencialmente glioblastoma multiforme, e metástases cerebrais de outros tipos de cânceres, preferencialmente selecionados entre o grupo consistindo em câncer pulmonar de células pequenas e câncer pulmonar de células não-pequenas, preferencialmente câncer pulmonar de células não-pequenas, câncer de mama, melanoma metastático, câncer de próstata metastático independente de androgênio, câncer de próstata metastático dependente de androgênio.

Por conseguinte, um objeto preferencial da presente invenção é um método de tratamento (C), compreendendo por paciente

a) opcionalmente a administração do ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), preferencialmente como um único agente, em um esquema de administração de duas vezes por semana compreendendo cerca de 500 mg ou cerca de 2000 mg (exato) de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) por administração, em que o esquema de administração semanal é aplicado ao paciente por no mínimo uma semana, preferencialmente 1 a 12 semanas, mais preferencialmente 1 a 6 semanas, ainda mais preferencialmente 1 a 3 semanas e especialmente 1 ou 2 semanas; seguido por, preferencialmente na uma ou mais semanas consecutivas,

- b) a administração de temozolomida em 2 a 7 dias, preferencialmente 3 a 6 dias, mais preferencialmente 5 dias e especialmente preferencialmente em 5 dias consecutivos, dentro de uma semana, preferencialmente em uma quantidade por dia de 50 mg/m² a 350 mg/m², mais preferencialmente 75 mg/m² a 250 mg/m², ainda mais preferencialmente 150 mg/m² a 250 mg/m², e especialmente cerca de 200 mg/m²; preferencialmente combinada dentro da referida semana com a administração do ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), em um esquema de administração de duas vezes por semana compreendendo cerca de 500 mg ou cerca de 2000 mg (exato) de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) por administração,
- em que a etapa b) é aplicada ao paciente no mínimo uma vez, preferencialmente 1 a 12 semanas consecutivamente, mais preferencialmente 1 a 6 semanas consecutivamente, ainda mais preferencialmente 1 a 3 semanas consecutivamente e especialmente uma semana ou 2 semanas consecutivamente;
- e em que o referido ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) é preferencialmente administrado em dias onde a temozolomida também é administrada; opcionalmente seguido por, preferencialmente na uma ou mais semanas consecutivas,
- c) a administração do ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), preferencialmente como um único agente, em um esquema de administração de duas vezes por semana compreendendo cerca de 500 mg ou cerca de 2000 mg (exato) de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) por administração, em que o esquema de administração semanal é aplicado ao paciente por no mínimo uma semana, preferencialmente 1 a 12 semanas, mais preferencialmente 2 a 6 semanas, ainda mais preferencialmente 2 a 4 se-

manas e especialmente 3 semanas.

Preferencialmente, o referido método de tratamento é preferencialmente aplicado ao paciente no mínimo uma vez, mais preferencialmente no mínimo duas vezes, ainda mais preferencialmente no mínimo quatro vezes e especial e preferencialmente seis ou mais vezes, preferencialmente seis vezes, mas geralmente menos de 13 vezes, preferencialmente menos de 9 vezes, ainda mais preferencialmente menos de sete vezes, por exemplo 3 vezes, 5 vezes, 6 vezes, 7 vezes ou 6 vezes, preferencialmente em uma série consecutiva, isto é, sem uma ou mais pausas entre a repetição do método.

Com respeito a este método, o referido ligante de integrina específico é mais preferencialmente administrado em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, mais preferencialmente 1,5 a 20 horas (h), preferencialmente 2 a 16 h, mais preferencialmente 2 a 12 h, ainda mais preferencialmente 2 a 10 h, ainda mais preferencialmente 3 a 10 h e especialmente 2 a 8 h antes da aplicação da radioterapia. Com respeito a este método, a temozolomida é preferencialmente administrada por via oral, preferencialmente em maneira análoga conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, para a administração oportuna do ligante de integrina específico, ou preferencialmente dentro de 5 h, preferencialmente dentro de 3 h e especialmente dentro de 1 h antes ou depois, preferencialmente depois, da liberação da radioterapia.

O método de tratamento descrito acima (C) é especialmente vantajoso no tratamento de tumores ou câncer conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente tumores ou câncer selecionado entre o grupo consistindo em tumores cerebrais primários, astrocitoma, preferencialmente astrocitoma grau II, III e/ou IV, glioblastoma, preferencialmente glioblastoma multiforme, e metástases cerebrais de outros tipos de cânceres, preferencialmente selecionados entre o grupo consistindo em câncer pulmonar de células pequenas e câncer pulmonar de células não-pequenas, preferencialmente câncer pulmonar de células não-pequenas, câncer de mama, melanoma metastático, câncer de próstata metastático

independente de androgênio, câncer de próstata metastático dependente de androgênio.

Por conseguinte, um objeto preferencial da presente invenção é um método de tratamento (D), compreendendo por paciente

- 5 a) dentro de uma primeira semana: a administração de temozolomida em 2 a 7 dias, preferencialmente 3 a 6 dias, mais preferencialmente 5 dias e especial e preferencialmente em 5 dias consecutivos, preferencialmente em uma quantidade por dia de 50 mg/m² a 350 mg/m², mais preferencialmente 75 mg/m² a 250 mg/m², ainda mais preferencialmente 150 mg/m² a 250 mg/m², e especialmente cerca de 200 mg/m²; combinada dentro da referida primeira semana com a administração do ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), em um esquema de administração de 10 duas vezes por semana compreendendo cerca de 500 mg ou cerca de 2000 mg (exato) de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) por administração, 15
- b) e nas semanas 2, 3 e 4 diretamente seguintes: a administração do ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os 20 sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), preferencialmente como um único agente, em um esquema de administração de duas vezes por semana compreendendo cerca de 500 mg ou cerca de 2000 mg (exato) de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) por administração.

25 Preferencialmente, o referido método de tratamento (D) é aplicado ao paciente no mínimo uma vez, mais preferencialmente no mínimo duas vezes, ainda mais preferencialmente no mínimo quatro vezes e especialmente seis ou mais vezes, mas geralmente menos de 24 vezes, preferencialmente menos de 15 vezes, mais preferencialmente menos de 11 vezes, 30 por exemplo 3 vezes, 4 vezes, 5 vezes, 6 vezes, 7 vezes ou 12 vezes, preferencialmente no mínimo se for administrado sem uma pausa, intervalo ou hiato de no mínimo uma semana, preferencialmente de no mínimo quatro

semanas. Depois de uma pausa, hiato ou intervalo similar, o esquema de administração acima descrito pode ser repetido uma vez ou várias vezes, caso necessário.

Com respeito a este método, o referido ligante de integrina específico é mais preferencialmente administrado em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, mais preferencialmente 1,5 a 20 horas (h), preferencialmente 2 a 16 h, mais preferencialmente 2 a 12 h, ainda mais preferencialmente 2 a 10 h, ainda mais preferencialmente 3 a 10 h e especialmente 2 a 8 h antes da aplicação da radioterapia. Com respeito a este método, a temozolomida é preferencialmente administrada por via oral, preferencialmente Com respeito a este método, a temozolomida é preferencialmente administrada por via oral, preferencialmente em maneira análoga conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, para a administração oportuna do ligante de integrina específico, ou preferencialmente dentro de 5 h, preferencialmente dentro de 3 h e especialmente dentro de 1 h antes ou depois, preferencialmente depois, da liberação da radioterapia.

O método de tratamento descrito acima (D) pode opcionalmente ser combinado com um ou mais semanas de tratamento, compreendendo a administração do ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), a um paciente, preferencialmente como um único agente, em um esquema de administração de duas vezes por semana compreendendo cerca de 500 mg ou cerca de 2000 mg (exato) de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) por administração, antes, preferencial diretamente antes, e/ou depois, preferencial diretamente depois do método de tratamento (D) acima descrito. Preferencialmente, o método de tratamento (D) é combinado com uma ou mais semanas de tratamento adicional, compreendendo a administração do ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), a um paciente, preferencialmente como um único agente, em um esquema de adminis-

tração de duas vezes por semana compreendendo cerca de 500 mg ou cerca de 2000 mg (exato) de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) por administração, no mínimo na semana diretamente anterior à primeira semana do método de tratamento (D), e/ou no mínimo uma semana do referido tratamento adicional (com ou sem pausas), por exemplo até ocorrer progressão, doença estável ou cura.

O método de tratamento descrito acima (D) é especialmente vantajoso no tratamento de tumores ou câncer conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente tumores ou câncer selecionado entre o grupo consistindo em tumores cerebrais primários, astrocitoma, preferencialmente astrocitoma grau II, III e/ou IV, glioblastoma, preferencialmente glioblastoma multiforme, e metástases cerebrais de outros tipos de cânceres, preferencialmente selecionados entre o grupo consistindo em câncer pulmonar de células pequenas e câncer pulmonar de células não-pequenas, preferencialmente câncer pulmonar de células não-pequenas, câncer de mama, melanoma metastático, câncer de próstata metastático independente de androgênio, câncer de próstata metastático dependente de androgênio.

Um objeto preferencial da presente invenção é um método de tratamento (E), compreendendo a administração do ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), a um paciente, preferencialmente como um único agente, em um esquema de administração de duas vezes por semana compreendendo cerca de 500 mg ou cerca de 2000 mg (exato) de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) por administração, preferencialmente por uma semana ou por no mínimo duas semanas consecutivas.

Se o método de tratamento (E) é aplicado por duas ou mais semanas consecutivas, é preferencialmente aplicado ao paciente no mínimo por quatro semanas consecutivas, mais preferencialmente no mínimo por seis semanas consecutivas, por exemplo até ocorrer progressão do tumor, doença estável ou cura. Preferencialmente, o método de tratamento (E) é

combinado com um ou mais dos métodos de tratamento (A), (B), (C) e/ou (D) acima/abaixo descritos. Se o método de tratamento (E) for combinado com um ou mais dos métodos de tratamento (A), (B), (C) e/ou (D) acima/abaixo descritos, é preferencialmente aplicado anteriormente ou ao final dos métodos de tratamento (A), (B), (C) e/ou (D) referidos, ou tanto anteriormente quanto ao final dos métodos referidos. Combinações preferenciais incluindo um ou mais métodos de tratamento (A), (B), (C) e/ou (D) e adicionalmente o método de tratamento (E) são dadas abaixo.

Um objeto preferencial da presente invenção é um método de tratamento, em que dois ou mais dos regimes de tratamento, esquemas de administração e/ou métodos de tratamento descritos aqui, neste pedido de patente de patente, são combinados. Um objeto mais preferencial da presente invenção é um método de tratamento, compreendendo dois ou mais dos métodos de tratamento (A), (B), (C), (D), (E) e/ou (F) descritos acima/abaixo, preferencialmente incluindo uma ou mais das opções preferenciais conforme descrito com respeito ao método (A), (B), (C), (D), (E) e/ou (F) respectivo. Um objeto especialmente preferencial da presente invenção é um método de tratamento, consistindo em três ou mais dos métodos de tratamento (A), (B), (C), (D), (E) e/ou (F) descritos acima/abaixo, preferencialmente incluindo uma ou mais das opções preferenciais conforme descrito com respeito aos métodos (A), (B), (C), (D), (E) e/ou (F) respectivos.

É preferencial um método de tratamento (A), em que o referido método é aplicado ao paciente por 2 a 8 semanas e especialmente 6 semanas, preferencialmente sem uma pausa.

É preferencial um método de tratamento, compreendendo ou consistindo em:

o método de tratamento (E), em que o referido método é aplicado ao paciente por 1 a 4 semanas, preferencialmente sem uma pausa,

seguido diretamente pelo método de tratamento (A), em que o referido método é aplicado ao paciente por 2 a 8 semanas e especialmente 6 semanas, preferencialmente sem uma pausa,

opcionalmente seguido diretamente pelo método de tratamento

(E), em que o referido método é aplicado ao paciente por no mínimo quatro semanas, ou preferencialmente até ocorrer progressão, doença estável, reação parcial/total ou cura.

5 É preferencial um método de tratamento, compreendendo ou consistindo em:

o método de tratamento (E), em que o referido método é aplicado ao paciente por 1 a 4 semanas sem uma pausa, mais preferencialmente cerca de uma semana,

10 seguido diretamente pelo método de tratamento (B), em que o referido método é aplicado ao paciente por 2 a 8 semanas e especialmente 6 semanas, preferencialmente sem uma pausa,

15 opcionalmente seguido diretamente pelo método de tratamento (E), em que o referido método é aplicado ao paciente por no mínimo quatro semanas, ou preferencialmente até ocorrer progressão, doença estável, reação parcial/total ou cura.

 É preferencial um método de tratamento, compreendendo ou consistindo em:

20 o método de tratamento (B), em que o referido método é aplicado ao paciente por 2 a 8 semanas e especialmente 6 semanas, preferencialmente sem uma pausa,

seguido diretamente pelo método de tratamento (D), em que o referido método é aplicado ao paciente 2 a 12 vezes, mais preferencialmente 4 a 8 vezes e especialmente cerca de 6 vezes, preferencialmente sem uma pausa.

25 É preferencial um método de tratamento, compreendendo ou consistindo em:

o método de tratamento (B), em que o referido método é aplicado ao paciente por 2 a 8 semanas e especialmente 6 semanas, preferencialmente sem uma pausa,

30 opcionalmente seguido diretamente pelo método de tratamento (E), em que o referido método é aplicado ao paciente por uma ou mais semanas, preferencialmente uma semana,

seguido diretamente pelo método de tratamento (D), em que o referido método é aplicado ao paciente 2 a 12 vezes, mais preferencialmente 4 a 8 vezes e especialmente cerca de 6 vezes, preferencialmente sem uma pausa.

- 5 É preferencial um método de tratamento, compreendendo ou consistindo em:

o método de tratamento (B), em que o referido método é aplicado ao paciente por 2 a 8 semanas e especialmente 6 semanas, preferencialmente sem uma pausa,

- 10 seguido diretamente pelo método de tratamento (E), em que o referido método é aplicado ao paciente por uma ou mais semanas, preferencialmente uma semana,

- seguido diretamente pelo método de tratamento (D), em que o referido método é aplicado ao paciente 2 a 12 vezes, mais preferencialmente
15 4 a 8 vezes e especialmente cerca de 6 vezes, preferencialmente sem uma pausa.

É preferencial um método de tratamento, compreendendo ou consistindo em:

- o método de tratamento (E), em que o referido método é aplicado ao paciente por 1 a 4 semanas sem uma pausa, mais preferencialmente
20 cerca de uma semana,

seguido diretamente pelo método de tratamento (B), em que o referido método é aplicado ao paciente por 2 a 8 semanas e especialmente 6 semanas, preferencialmente sem uma pausa,

- 25 opcionalmente seguido diretamente por
o método de tratamento (E), em que o referido método é aplicado ao paciente por uma ou mais semanas, preferencialmente uma semana,
seguido diretamente por

- o método de tratamento (D), em que o referido método é aplicado ao paciente 2 a 12 vezes, mais preferencialmente 4 a 8 vezes e especialmente cerca de 6 vezes, preferencialmente sem uma pausa,
30 opcionalmente seguido diretamente pelo método de tratamento

(E), em que o referido método é aplicado ao paciente por no mínimo 4 semanas, ou preferencialmente até ocorrer progressão, doença estável, reação parcial/total ou cura.

5 É preferencial um método de tratamento, compreendendo ou consistindo em:

o método de tratamento (E), em que o referido método é aplicado ao paciente por 1 a 4 semanas sem uma pausa, mais preferencialmente cerca de uma semana,

10 seguido diretamente pelo método de tratamento (B), em que o referido método é aplicado ao paciente por 2 a 8 semanas e especialmente 6 semanas, preferencialmente sem uma pausa,

seguido diretamente pelo método de tratamento (E), em que o referido método é aplicado ao paciente por uma ou mais semanas, preferencialmente uma semana,

15 seguido diretamente pelo método de tratamento (D), em que o referido método é aplicado ao paciente 2 a 12 vezes, mais preferencialmente 4 a 8 vezes e especialmente cerca de 6 vezes, preferencialmente sem uma pausa,

20 opcionalmente seguido diretamente pelo método de tratamento (E), em que o referido método é aplicado ao paciente por no mínimo 4 semanas, ou preferencialmente até ocorrer progressão, doença estável, reação parcial/total ou cura.

25 Um objeto preferencial da presente invenção refere-se a um método ou um uso de acordo com a invenção, em que o referido ligante de integrina específico é preferencialmente administrado em dias nos quais a radioterapia focal fracionada é administrada ou liberada para o paciente, e preferencialmente em que a administração é uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente.

30 Mais preferencialmente, a radioterapia é administrada ou liberada em um ou mais dias nos quais a administração do ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-

NMeVal), também ocorre.

Um objeto preferencial da presente invenção portanto é um método para tratar câncer, preferencialmente selecionado entre tumores cerebrais conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, em que:

- 5 a) na semana 1, opcionalmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) é administrado ao paciente em um esquema de administração semanal conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente,
- b) nas semanas 2 a 7, no mínimo um agente coterapêutico contra câncer
10 ao paciente, preferencialmente selecionado entre agentes quimioterápicos e radioterapia conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, junto com a administração de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) em um esquema de administração semanal conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente,
- 15 c) nas semanas 8 a 11, ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) é administrado ao paciente em um esquema de administração semanal conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente,
- d) nas semanas 12 a 35, ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) é administra-
do ao paciente em um esquema de administração semanal conforme
20 descrito aqui, neste pedido de patente de patente, a cada quarta semana suplementado pela administração de um agente coterapêutico contra câncer diferente de radioterapia, preferencialmente o agente quimioterápico da etapa b), em que o agente coterapêutico contra câncer diferente de radioterapia é preferencialmente administrado nas se-
25 manas 12, 16, 20, 24, 28 e 32.

Uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, é preferencial para ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) durante as semanas 2 a 7. O agente coterapêutico contra câncer diferente de radioterapia a ser aplicado nas etapas b) e c) é preferencialmen-
30 te selecionado entre agentes quimioterápicos, mais preferencialmente selecionado entre agentes alquilantes, ainda mais preferencialmente selecionado entre carboplatina, cisplatina, ciclofosfamida, dacarbazina, carmustina, ifos-

famida, lomustina, temozolomida e altretamina, e especial e preferencialmente selecionado entre temozolomida e dacarbazina.

Um objeto preferencial da presente invenção portanto é um método para tratar câncer, preferencialmente selecionado entre tumores cerebrais conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, em que:

- d) na semana 1, opcionalmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) é administrado ao paciente em um esquema de administração semanal conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente,
- e) nas semanas 2 a 7, radioterapia conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente fracionada ou uma radioterapia focal conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, é aplicada ao paciente, preferencialmente, junto com a administração de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) em um esquema de administração semanal conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, e junto com no mínimo um agente quimioterápico,
- f) nas semanas 8 a 11, ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) é administrado ao paciente em um esquema de administração semanal conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente,
- g) nas semanas 12 a 35, ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) é administrado ao paciente em um esquema de administração semanal conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, a cada quarta semana suplementado pela administração de no mínimo um agente quimioterápico da etapa b), em que o referido agente quimioterápico é preferencialmente administrado nas semanas 12, 16, 20, 24, 28 e 32.

Neste método de tratamento, no mínimo um agente quimioterápico é preferencialmente selecionado entre agentes alquilantes, tais como carboplatina, cisplatina, ciclofosfamida, dacarbazina, carmustina, ifosfamida, lomustina, temozolomida e altretamina, e mais preferencialmente selecionados entre temozolomida e dacarbazina, e ou selecionados entre o grupo consistindo em Herceptin, Bevacizumab, Cetuximab, Nimotuzumab, Sorafenib, Sunitinib e ZD6474. Uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, é preferencial para ciclo-(Arg-Gly-

Asp-DPhe-NMeVal) durante as semanas 2 a 7.

Um objeto preferencial da presente invenção é um método de tratamento (F), compreendendo ou preferencialmente consistindo das seguintes etapas ou tratamentos:

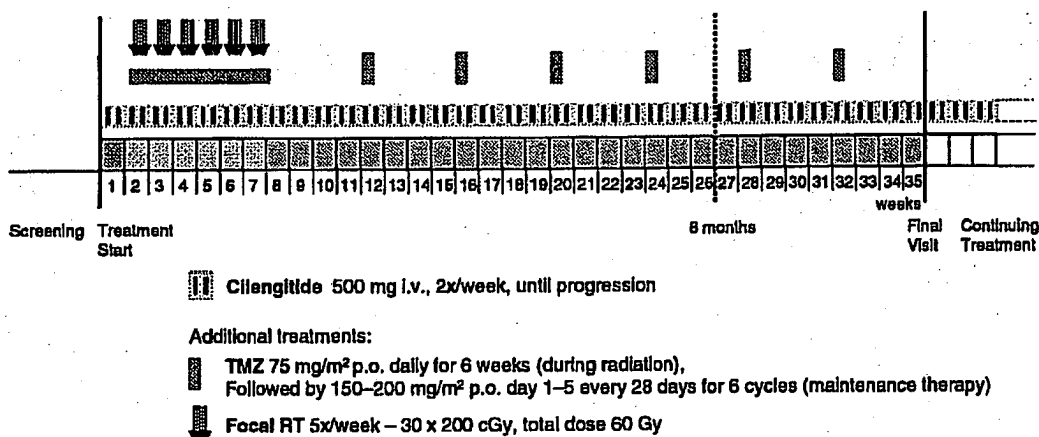
- 5 • Ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) é administrado em uma dose exata de cerca de 500 mg ou cerca de 2000 mg por i. v. duas vezes por semana (preferencialmente no Dia 1 e 4, por exemplo, segunda-feira e quinta-feira ou terça-feira e sexta-feira) por 35 semanas, preferencialmente sem pausa. O tratamento com ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) preferencialmente se inicia no Dia 1 de cada semana;
- 10 • Tratamento adicional (1) (Semanas 2 a 7 (máx. de 7 semanas)): Iniciando no Dia 1 da Semana 2, tratamento com TMZ e RT será administrado além do ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), como se segue: Temomozolomida (TMZ) é administrado por via oral por 6 semanas, em
- 15 uma dose diária de cerca de 75 mg/m^2 (7 dias por semana),
- 20 Radioterapia focal (RT) é liberada por 6 semanas, preferencialmente uma vez ao dia em cerca de 2 Gy por fração, 5 dias consecutivos/semana, para um total de cerca de 60 Gy. (preferencialmente a ser prescrito de acordo com as orientações da Comissão Internacional sobre Unidades Radiológicas). Máscaras de imobilização adequadas podem ser usadas opcionalmente para assegurar a reprodutibilidade. o volume do tratamento pode opcionalmente ser determinado com base em Gd-MRI pré-operatório do cérebro. O volume do tratamento preferencialmente inclui o contraste reforçador de lesão conforme determinado pela Gd-MRI, preferencialmente mais uma margem de 2 a 3 cm em torno da lesão.
- 25 • Tratamento adicional (2) (Semanas 8 a 35)): Iniciando 4 semanas depois do fim da RT (isto é, na Semana 12), concomitante com tratamento com cilengitide, os sujeitos recebem quimioterapia com TMZ em uma dose de 150 a 200 mg/m^2 diariamente por 5
- 30 dias (preferencialmente dias 1 a 5 de uma dada semana de tratamento)

a cada 4 semanas (isto é, Semanas 12, 16, 20, 24, 28 e 32) por até 6 ciclos.

Neste método de tratamento (F), o ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) é preferencialmente administrado em administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente com respeito ao administração da RT e/ou da TMZ; por exemplo, o ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) é administrado cerca de 3 horas (h) (= início da infusão de cerca de 1 hora) antes da liberação da RT; e TMZ é preferencialmente depois da administração do ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), mas preferencialmente antes da liberação da RT, mais preferencialmente dentro de duas horas antes da liberação da RT, ainda mais preferencialmente dentro de uma hora antes da liberação da RT, e especialmente cerca de uma hora antes da liberação da RT. No entanto, também pode ser opcionalmente adequado administrar a TMZ dentro de cerca de uma hora depois da liberação da RT.

No entanto, o esquema de 35 semanas do método de tratamento (F) pode ser terminado ou encurtado, se ocorrerem efeitos adversos inaceitáveis, uma progressão precoce, doença estável ou cura do paciente.

Um método de tratamento preferencial é representado no es-
 20 quema abaixo:



(N. do T.: Fazer as seguintes substituições no esquema acima: "Screening" por "Triagem", "Treatment Start" por "Início do Tratamento", "6 months" por "6 meses", "weeks" por "semanas", "Final Visit" por "Visita Final", "Continuing Treatment" por "Continuação do Tratamento", "2x/week, until progression"

por "2x/ semana até progressão", "Additional treatments" por "Tratamentos adicionais", "p.o. daily for 6 weeks (during radiation)" por "por via oral diariamente por 6 semanas (durante radiação)", "Followed by" por "Seguida por", "p.o. day 1-5 every 28 days for 6 cycles (maintenance therapy)" por "por via oral dia 1-5 a cada 28 dias por 6 ciclos (terapia de manutenção)", "Focal RT 5x/week" por "RT Focal 5x/semana", e "total dose" por "dose total".)

Cilengitide (EMD121 974) e temozolomida com terapia de radiação concomitante, seguido por terapia de manutenção com cilengitide e temozolomida em sujeitos que necessitem do mesmo, tais como sujeitos com glioblastoma recém-diagnosticado

Os métodos de tratamento conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, e especialmente os métodos de tratamento (A) a (F) conforme descrito acima, opcionalmente podem ser seguidos por um tratamento de continuação compreendendo ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), preferencialmente um tratamento de continuação conforme dado abaixo:

Sujeitos que completam 35 semanas de tratamento sem progressão e preferencialmente para os quais o tratamento continuado com ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) é considerado benéfico, por exemplo, pelo médico, podem continuar em terapia com ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) (duas vezes por semana cerca de 500 mg ou cerca de 2000 mg, i. v.). Por conseguinte, depois das primeiras 35 semanas de terapia, a referida terapia com ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) pode ser continuada até ocorrer progressão, doença estável, cura ou efeitos adversos inaceitáveis.

Um objeto preferencial da presente invenção refere-se a métodos de tratamento conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, e preferencialmente um ou mais dos métodos de tratamento, preferencialmente selecionado entre o grupo consistindo do método de tratamento (A), método de tratamento (B), método de tratamento (C), método de tratamento (D), método de tratamento (E), método de tratamento (F), e combinações dos mesmos, em que o esquema de administração de duas vezes por semana referente a ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou os derivados, solvatos e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, é substituído por

um esquema de administração de três vezes por semana, preferencialmente um esquema de administração de três vezes por semana conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, ou um esquema de administração de cinco vezes por semana, preferencialmente um esquema de administração de cinco vezes por semana conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Este objetivo preferencial preferencialmente pode ser vantajosamente aplicado a pacientes que não pertencem ao grupo de "pacientes metilados" de acordo com a invenção. Os critérios para os "pacientes metilados" são dados e discutidos em detalhes abaixo. Preferencialmente, pacientes não pertencem ao grupo de "pacientes metilados" que não pode ser mostrado que têm um estado de metilação de DNA aumentado, metilação parcial ou completa ou no mínimo um promotor de no mínimo um gene de MGMT e/ou ou somente um nível Moderado de proteína MGMT, ou preferencialmente menos, em comparação com o nível de proteína MGMT expressado por linfócitos normais.

Um objeto especialmente preferencial da presente invenção é o uso de um ligante de integrina específico conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente um ligante de integrina específico selecionado entre o grupo consistindo em ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), os derivados, solvatos e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, e especialmente o uso de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) para a fabricação de um medicamento a ser usado nos métodos de tratamento descrito aqui, neste pedido de patente de patente, e especialmente para a fabricação de um medicamento a ser usado em um ou mais dos métodos de tratamento, preferencialmente selecionados entre o grupo consistindo em método de tratamento (A), método de tratamento (B), método de tratamento (C), método de tratamento (D), método de tratamento (E), método de tratamento (F), e combinações dos mesmos.

Outro objeto preferencial da presente invenção refere-se a um método de tratamento de tumores cerebrais primários, compreendendo administrar um ligante de integrina específico conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente um ligante de integrina es-

pecífico selecionado entre o grupo consistindo em LM609, Vitaxin, Abegrin, Abciximab, P1F6, 14D9.F8, CNTO95 e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), mais preferencialmente Vitaxin, Abegrin, CNTO95, Abciximab e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), ainda mais preferencialmente selecionado entre

5 Vitaxin, Abegrin e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), e no mínimo um agente coterapêutico contra câncer, preferencialmente selecionado entre no mínimo um agente coterapêutico contra câncer conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, mais preferencialmente selecionado entre agentes quimioterápicos conforme descrito aqui, neste pedido de patente de

10 patente, preferencialmente selecionado entre o grupo consistindo em nitroso uréia e derivados de nitroso uréia, tais como ACNU, BCNU e CCNU, vincristina, taxanos, tais como paclitaxel e docetaxel, e radioterapia, preferencialmente radioterapia focal fractionada conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Preferencialmente, o ligante de integrina específico é

15 administrado em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Se for aplicada radioterapia, preferencialmente é aplicada como uma radioterapia focal fractionada consistindo em cerca de 60 Gy, preferencialmente liberada durante um período de seis semanas. Se o ligante de integrina específico for ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal),

20 preferencialmente é administrado ao paciente em uma dosagem e/ou um esquema de administração semanal conforme descrito nos métodos de tratamento e/ou esquemas de administração descritos aqui, neste pedido de patente de patente.

Outro objeto preferencial da presente invenção refere-se a um

25 método de tratamento de tumores cerebrais primários, compreendendo administrar um ligante de integrina específico conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente um ligante de integrina específico selecionado entre o grupo consistindo em LM609, Vitaxin, Abegrin, Abciximab, P1F6, 14D9.F8, CNTO95 e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val),

30 mais preferencialmente Vitaxin, Abegrin, CNTO95, Abciximab e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), ainda mais preferencialmente selecionado entre Vitaxin, Abegrin e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), e no mínimo um agen-

te coterapêutico contra câncer, selecionado entre agentes quimioterápicos conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente procarbazina ou dacarbazina, e radioterapia, preferencialmente radioterapia focal fractionada conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Mais preferencialmente, é aplicada uma combinação de no mínimo um agente quimioterápico, incluindo dacarbazina ou procarbazina, e radioterapia. Preferencialmente, o ligante de integrina específico é administrado em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. A radioterapia aplicada é preferencialmente aplicada como uma radioterapia focal fractionada consistindo em cerca de 60 Gy, preferencialmente liberada durante um período de seis semanas. Se o ligante de integrina específico for ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), preferencialmente é administrado ao paciente em uma dosagem e/ou um esquema de administração semanal conforme descrito nos métodos de tratamento e/ou esquemas de administração descritos aqui, neste pedido de patente de patente.

Outro objeto preferencial da presente invenção refere-se a um método de tratamento de tumores cerebrais primários, compreendendo administrar um ligante de integrina específico conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente um ligante de integrina específico selecionado entre o grupo consistindo em LM609, Vitaxin, Abegrin, Abciximab, P1F6, 14D9.F8, CNTO95 e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), mais preferencialmente Vitaxin, Abegrin, CNTO95, Abciximab e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), ainda mais preferencialmente selecionado entre Vitaxin, Abegrin e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), e no mínimo um agente coterapêutico contra câncer, preferencialmente selecionado entre agentes quimioterápicos conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente selecionado entre o grupo consistindo em Herceptin, Bevacizumab (rhuMAb-VEGF, Avastin[®]), Cetuximab (Erbix[®]) e Nimotuzumab, e preferencialmente Sorafenib (Nexavar[®]), Sunitinib (Sutent[®]) e ZD6474 (ZACTIMA[®]), opcionalmente combinados com radioterapia, preferencialmente radioterapia focal fractionada conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Preferencialmente, o ligante de integrina específico é ad-

ministrado em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Se for aplicada radioterapia, preferencialmente é aplicada como uma radioterapia focal fractionada consistindo em cerca de 60 Gy, preferencialmente liberada durante um período de cerca de seis semanas. Se o ligante de integrina específico for ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), preferencialmente é administrado ao paciente em uma dosagem e/ou um esquema de administração semanal conforme descrito nos métodos de tratamento e/ou esquemas de administração descritos aqui, neste pedido de patente de patente.

10 Outro objeto preferencial da presente invenção refere-se a um método de tratamento de câncer pulmonar localmente avançado, compreendendo administrar no mínimo um ligante de integrina específico, mais preferencialmente no mínimo um ligante de integrina específico conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, ainda mais preferencialmente um

15 ligante de integrina específico selecionado entre o grupo consistindo em LM609, Vitaxin, Abegrin, Abciximab, P1F6, 14D9.F8, CNTO95 e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), mais preferencialmente Vitaxin, Abegrin, CNTO95, Abciximab e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), e especial e preferencialmente consistindo em ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em combinação com no mínimo um agente coterapêutico contra câncer conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente selecionado entre agentes alquilantes e antimetabólitos conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, e radioterapia conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente.

20 Preferencialmente é aplicada uma combinação de no mínimo um agente alquilante e no mínimo um antimetabólito, preferencialmente em combinação com radioterapia, preferencialmente radioterapia focal fractionada conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Preferencialmente, uma combinação do agente alquilante cisplatina com o antimetabólito gencitabina

25 ou uma combinação do agente alquilante carboplatina e o antimetabólito gencitabina é aplicada, opcionalmente combinada com radioterapia focal fractionada, preferencialmente consistindo em cerca de 60 Gy, preferencial-

30

mente liberada durante um período de cerca de seis semanas. Preferencialmente, o ligante de integrina específico é administrado em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Se o ligante de integrina específico for ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal),
 5 preferencialmente é administrado ao paciente em uma dosagem e/ou um esquema de administração semanal conforme descrito nos métodos de tratamento e/ou esquemas de administração descritos aqui, neste pedido de patente de patente.

Outro objeto preferencial da presente invenção refere-se a um
 10 método de tratamento de câncer de cabeça e pescoço localmente avançado, compreendendo administrar no mínimo um ligante de integrina específico, mais preferencialmente no mínimo um ligante de integrina específico conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, ainda mais preferencialmente um ligante de integrina específico selecionado entre o grupo
 15 consistindo em LM609, Vitaxin, Abegrin, Abciximab, P1F6, 14D9.F8, CNTO95 e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), mais preferencialmente Vitaxin, Abegrin, CNTO95, Abciximab e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), e especial e preferencialmente consistindo em ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com
 20 no mínimo um agente coterapêutico contra câncer conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente selecionado entre agentes alquilantes, por exemplo cisplatina, antimetabólitos, por exemplo 5-FU ou combinações compreendendo 5-FU, alcalóides, por exemplo paclitaxel ou docetaxel, e compostos orientados contra PDGF, PDGFR, EGFR,
 25 VEGF, VEGFR e/ou VEGFR2, preferencialmente selecionados entre Bevacizumab (rhuMAb-VEGF, Avastin[®]), Cetuximab (Erbix[®]), Nimotuzumab, Sorafenib (Nexavar[®]), Sunitinib (Sutent[®]) e ZD6474 (ZACTIMA[®]), e radioterapia, preferencialmente radioterapia focal fractionada conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, e combinações dos mesmos.

30 É preferencial uma combinação de no mínimo um agente alquilante, preferencialmente compreendendo cisplatina, e radioterapia, preferencialmente radioterapia focal fractionada conforme descrito aqui, neste pedido

de patente de patente. Adicionalmente preferencial é uma combinação de no mínimo um antimetabólito, compreendendo 5-FU, e radioterapia, preferencialmente radioterapia focal fractionada conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Adicionalmente preferencial é uma combinação de no

5 mínimo um alcalóide, compreendendo paclitaxel ou docetaxel, e radioterapia, preferencialmente radioterapia focal fractionada conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente.

É preferencial uma combinação de no mínimo um agente alquilante, preferencialmente compreendendo cisplatina, no mínimo um antimetabólito, compreendendo 5-FU, e radioterapia, preferencialmente radioterapia focal fractionada conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Adicionalmente preferencial é uma combinação de no mínimo um composto orientado contra PDGF, PDGFR, EGFR, VEGF, VEGFR e/ou VEGFR2, preferencialmente selecionado entre Bevacizumab (rhuMAb-VEGF, Avastin®), Cetuximab (Erbix®), Nimotuzumab, Sorafenib (Nexavar®), Sunitinib (Sutent®) e ZD6474 (ZACTIMA®), e radioterapia, preferencialmente radioterapia focal fractionada conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. A radioterapia focal fractionada preferencialmente consiste em

10 cerca de 60 a 70 Gy, preferencialmente liberada durante um período de cerca de seis semanas, cerca de 2 ou cerca de 3 Gy por fração. Preferencialmente, o ligante de integrina específico é administrado em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Se o ligante de integrina específico for ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), preferencialmente é administrado ao paciente em uma dosagem e/ou um

15 esquema de administração semanal conforme descrito nos métodos de tratamento e/ou esquemas de administração descrito aqui, neste pedido de patente de patente.

Outro objetivo preferencial da presente invenção refere-se a um método de tratamento de câncer de cabeça e pescoço localmente avançado,

30 compreendendo administrar no mínimo um ligante de integrina específico, mais preferencialmente no mínimo um ligante de integrina específico conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, ainda mais prefe-

renciaismente um ligante de integrina específico selecionado entre o grupo
 consistindo em LM609, Vitaxin, Abegrin, Abciximab, P1F6, 14D9.F8, CN-
 TO95 e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), mais preferencialmente Vitaxin,
 Abegrin, CNTO95, Abciximab e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), e espe-
 5 cial e preferencialmente consistindo em ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal)
 e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com
 no mínimo um agente coterapêutico contra câncer conforme descrito aqui,
 neste pedido de patente de patente, preferencialmente três agentes coter-
 apêuticos contra câncer, selecionado entre agentes alquilantes, por exemplo
 10 cisplatina, antimetabólitos, por exemplo 5-FU ou combinações compreen-
 dendo 5-FU, e alcalóides, por exemplo paclitaxel ou docetaxel. Em câncer
 de cabeça e pescoço metastático, a combinação de um ligante de integrina
 específico com os coterapêuticos contra câncer Cisplatina, 5-FU e Taxan,
 preferencialmente paclitaxel ou docetaxel, é especialmente preferencial.

15 Outro objeto preferencial da presente invenção refere-se a um
 método de tratamento de câncer de cabeça e pescoço, preferencialmente
 câncer de cabeça e pescoço localmente avançado, compreendendo admi-
 nistrar no mínimo um ligante de integrina específico, mais preferencialmente
 no mínimo um ligante de integrina específico conforme descrito aqui, neste
 20 pedido de patente de patente, ainda mais preferencialmente um ligante de
 integrina específico selecionado entre o grupo consistindo em LM609, Vita-
 xin, Abegrin, Abciximab, P1F6, 14D9.F8, CNTO95 e ciclo-(Arg-Gly-Asp-
 DPhe-NMe-Val), mais preferencialmente Vitaxin, Abegrin, CNTO95, Abcixi-
 mab e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), e especial e preferencialmente
 25 consistindo em ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou um sal farmaceuti-
 camente aceitável do mesmo, em combinação com no mínimo um agente
 coterapêutico contra câncer conforme descrito aqui, neste pedido de patente
 de patente, selecionado entre compostos orientados contra PDGF, PDGFR,
 EGFR, VEGF, VEGFR e/ou VEGFR2, preferencialmente selecionado entre
 30 Bevacizumab (rhuMAb-VEGF, Avastin[®]), Cetuximab (Erbix[®]), Nimotuzu-
 mab, Sorafenib (Nexavar[®]), Sunitinib (Sutent[®]) e ZD6474 (ZACTIMA[®]), e
 radioterapia, preferencialmente radioterapia focal fractionada conforme des-

crito aqui, neste pedido de patente de patente, mais preferencialmente 50 a 70 Gy, em frações de 1,2 a 2,2 Gy, preferencialmente cerca de 2 Gy, preferencialmente aplicada em 5 dias por semana. Especial e preferencialmente, é aplicada uma combinação de um ligante de integrina específico, no mínimo um composto orientado e radioterapia conforme descrito acima.

Se for aplicada radioterapia focal fractionada com respeito a metástases cerebrais, preferencialmente metástases cerebrais de outros tipos de câncer conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente consiste em cerca de 25 a 45 Gy, mais preferencialmente 30 a 40 Gy, preferencialmente liberada em frações de 1,5 a 3,5, mais preferencialmente 1,8 a 3, por exemplo, cerca de 2 Gy ou cerca de 3 Gy, preferencialmente durante um período de cerca de três semanas, preferencialmente 5 dias por semana.

Outro objeto preferencial da presente invenção refere-se a um método de tratamento de melanoma maligno metastático, compreendendo administrar no mínimo um ligante de integrina específico, mais preferencialmente no mínimo um ligante de integrina específico conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, ainda mais preferencialmente no mínimo um ligante de integrina específico selecionado entre o grupo consistindo em LM609, Vitaxin, Abegrin, Abciximab, P1F6, 14D9.F8, CNTO95 e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), mais preferencialmente Vitaxin, Abegrin, CNTO95, Abciximab e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), e especial e preferencialmente um ou dois ligantes de integrina específicos, incluindo ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val) e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com no mínimo um agente coterapêutico contra câncer conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente selecionado entre agentes alquilantes, por exemplo dacarbazina, e radioterapia conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Preferencialmente é aplicada uma combinação de no mínimo um agente alquilante em combinação com radioterapia, preferencialmente radioterapia focal fractionada conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Preferencialmente, o ligante de integrina específico é administrado em

uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Se o ligante de integrina específico for ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), preferencialmente é administrado ao paciente em uma dosagem e/ou um esquema de administração semanal conforme descrito nos métodos de tratamento e/ou esquemas de administração descritos aqui, neste pedido de patente de patente.

Outro objetivo preferencial da presente invenção refere-se a um método de tratamento de carcinoma de próstata metastático, compreendendo administrar no mínimo um ligante de integrina específico, mais preferencialmente no mínimo um ligante de integrina específico conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, ainda mais preferencialmente um ligante de integrina específico selecionado entre o grupo consistindo em LM609, Vitaxin, Abegrin, Abciximab, P1F6, 14D9.F8, CNTO95 e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), mais preferencialmente Vitaxin, Abegrin, CNTO95, Abciximab e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), e especial e preferencialmente consistindo em ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em combinação com no mínimo um agente coterapêutico contra câncer conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, preferencialmente selecionado entre alcalóides, por exemplo docetaxel e paclitaxel, antibiotics, por exemplo doxorrubicina e epirubicina, e hormônios e antagonistas dos mesmos, por exemplo esteróides, e preferencialmente radioterapia conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Preferencialmente, o ligante de integrina específico é administrado em uma administração oportuna conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. Se o ligante de integrina específico for ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), preferencialmente é administrado ao paciente em uma dosagem e/ou um esquema de administração semanal conforme descrito nos métodos de tratamento e/ou esquemas de administração descritos aqui, neste pedido de patente de patente.

Outro objetivo preferencial da presente invenção refere-se a um método de irradiação profilática, preferencialmente irradiação cranial profilática ou irradiação mediastinal profilática, compreendendo administrar no mí-

nimo um ligante de integrina específico, mais preferencialmente no mínimo um ligante de integrina específico conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, ainda mais preferencialmente um ligante de integrina específico selecionado entre o grupo consistindo em LM609, Vitaxin, Abegrin, Abciximab, P1F6, 14D9.F8, CNTO95 e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), mais preferencialmente Vitaxin, Abegrin, CNTO95, Abciximab e ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), e especial e preferencialmente consistindo em ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e radioterapia, preferencialmente radioterapia focal fracionada conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente. O método de irradiação cranial profilática preferencialmente é aplicado com respeito a câncer pulmonar, preferencialmente câncer pulmonar de células pequenas, ainda mais preferencialmente câncer pulmonar de células pequenas em completa remissão, preferencialmente depois de quimioterapia e/ou procedimentos cirúrgicos. O método de irradiação mediastinal profilática preferencialmente é aplicado com respeito a câncer pulmonar, mais preferencialmente câncer pulmonar de células pequenas, ainda mais preferencialmente câncer pulmonar de células pequenas em completa remissão, preferencialmente depois de quimioterapia e/ou procedimentos cirúrgicos.

Em todos os métodos de tratamento ou métodos de irradiação profilática dados acima, é preferencial a administração oportuna de no mínimo um ligante de integrina específico.

Com respeito aos métodos de tratamento, às quantidades administradas e/ou aos esquemas de administração descritos aqui, neste pedido de patente de patente, com referência ao ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, preferencialmente de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal), as quantidades de (cerca de) 500 mg ou (cerca de) 1000 mg a serem administradas em cada administração bem como as quantidades de (cerca de) 1000 mg, (cerca de) 1500 mg, (cerca de) 2000 mg, (cerca de) 2500 mg, (cerca de) 4000 mg e (cerca de) 6000 mg administradas para os esquemas de administração semanais são preferencialmente calculadas sobre o composto ciclo-

(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) como tal (o qual também é referido como o sal interior ou interno de ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal). Por conseguinte, se uma forma diferente ou derivado, tal como os sais e solvatos farmacologicamente aceitáveis, do ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) for ser administrada ao paciente, preferencialmente é administrada em uma quantidade equimolar às quantidades dadas acima para o composto ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) como tal.

Os ligantes de integrina específicos a serem usados de acordo com a invenção surpreendentemente apresentam um efeito vantajosamente aprimorado sobre pacientes que estão tendo estado de metilação de DNA aumentado, estão tendo uma metilação parcial ou completa ou no mínimo um promotor de no mínimo um gene de MGMT e/ou estão tendo um nível anormal de proteína MGMT, especialmente um baixo nível anormal de proteína MGMT. Por conseguinte, a invenção proporciona medicamentos e métodos que podem ser usados vantajosamente para tratar pacientes associados com um ou mais dos efeitos ou defeitos supracitados.

Portanto, o objeto da presente invenção é o uso de um medicamento conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, e/ou um método usando o referido medicamento para o tratamento de pacientes, em que o medicamento deve ser usado no tratamento de pacientes tendo um estado de metilação de DNA aumentado, pacientes apresentando metilação parcial ou completa ou no mínimo um promotor de no mínimo um gene de MGMT e ou pacientes tendo um nível anormal de proteína MGMT, especialmente um baixo nível anormal de proteína MGMT. Os pacientes referidos são preferencialmente referidos como "pacientes metilados".

Estes objetivos são explicados e discutidos em mais detalhes abaixo:

Metilação do gene de reparo de DNA O⁶-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT), denominado mais corretamente gene de reparo de O⁶-metilguanina-DNA metiltransferase ou gene curto de reparo de MGMT, causa silenciamento genético. Esta modificação epigenética tem sido associada com um prognóstico favorável em pacientes com muitos tipos de cân-

cer diferentes, tais como glioblastoma (GBM), os quais recebem agentes alquilantes, por exemplo, mostardas de nitrogênio, compostos de etilenoimina, sulfonatos de alquila e outros compostos com uma ação de alquilação, preferencialmente selecionados entre nitrosouréias, preferencialmente AC-NU, BCNU e CCNU, bussulfan, melfalan, carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, ciclofosfamida, dacarbazina, carmustina, ifosfamida e lomustina, temozolomida e altretamina, ou camptotecina. Por conseguinte, há uma relação entre metilação de promotor de MGMT e o índice de sobrevida e sensibilidade a agentes alquilantes, tais como temozolomida. A enzima MGMT remove grupos alquila da posição O6 de guanina, o sítio de uma série de alquilações de DNA induzidas por quimioterapia. Estas alquilações induzidas por quimioterapia levam a lesão de DNA nas células tumorais, incluindo rompimentos e combinações inadequadas de filamentos duplos de DNA, as quais disparam apoptose e citotoxicidade [5,6]. A enzima MGMT repara dano de DNA, deste modo interferindo com os efeitos terapêuticos de agentes alquilantes de quimioterapia [7–10]. A metilação de regiões distintas do promotor MGMT ilhota CpG está associada com silenciamento do gene e diminuída atividade de enzima de reparo de DNA [11–13]. Estudos prévios indicaram que 30 a 40% dos pacientes com GBM têm promotor de MGMT metilado [1–4].

A metilação do promotor de MGMT e portanto o estado de metilação da MGMT pode ser determinada vantajosamente usando uma análise de PCR específica para metilação de 2 estágios sobre DNA extraído de amostras tumorais, tais como amostras tumorais as quais foram instantaneamente congeladas na cirurgia. A análise de PCR específica para metilação pode ser facilmente realizada de acordo com métodos na técnica. Preferencialmente pode ser realizada pelo Method by Hegi et al., NEJM, 2005, 352; 997-1003); o método seguinte foi usado com sucesso em uma prova Fase III avaliando o estado de metilação de um subgrupo dos pacientes (tecido disponível):

Extração de DNA e reação de cadeia polimerase específica para metilação

DNA genômico é isolado de uma ou duas seções de parafina de tecido de glioblastoma (Ex-Wax DNA Extraction Kit S4530, Chemicon) (a

digestão por proteinase durou um máximo de seis seis horas). DNA é desnaturado com hidróxido de sódio em um volume de 35 µl e submetido a tratamento com bissulfito em um volume de 360 µl (4,14 M de bissulfito de sódio e 20 mM de hidroquinona) por cinco horas a 55°C e em seguida purificado (Wizard DNA Clean-Up System A7280, Promega). Citosina não metilada, mas não seu complemento metilado, é modificada em uracila pelo tratamento. A reação de cadeia polimerase (PCR) específica para metilação é realizada em uma abordagem de duas etapas. [Palmisano WA, Divine KK, Saccomanno G, et al. *Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum. Cancer Res* 2000;60:5954-8.]

Os resultados podem ser confirmados em um experimento independente, iniciando com reisolamento de DNA do tumor. Os produtos de PCR são separados sobre géis agarose a 4 por cento. Os pesquisadores que selecionaram e analisaram as amostras de glioblastoma não tiveram acesso a nenhuma informação clínica.

Alternativamente, pode ser realizado de acordo com o método descrito por Donson et al. no Journal Pediatric Blood Cancer, 2006.

De acordo com Donson et al., a metilação do promotor de MGMT/estado de metilação da MGMT pode ser vantajosamente determinado de acordo com o seguinte procedimento:

Extração de DNA e Reação de Cadeia Polimerase Específica para Metilação

DNA genômico é isolado a partir de tumor instantaneamente congelado obtido em cirurgia (COMIRB 95-500) e linhagens de células de GBM usando um kit DNeasy (Qiagen, Valencia, CA). Padrões de metilação de DNA na ilha de CpG do gene MGMT são determinados por PCR específica para metilação. Este procedimento envolve modificação química de citosinas não metiladas, porém não citosinas metiladas, em uracila, seguida por uma reação de PCR estabelecida em dois estágios [17]. Um micrograma de DNA é desnaturado com hidróxido de sódio (conc. final de 0,3 M) em um volume de 55 µl e submetido a tratamento com bissulfito em um volume de 610 µl (3,3 M de bissulfito de sódio e 0,5 mM de hidroquinona) por 16 horas a 55°C e em seguida purificado usando o sistema Wizard DNA Clean-Up

System (Promega, Madison, WI). PCR é realizado para amplificar um fragmento de 289 bp do gene MGMT incluindo uma porção da região promotora rica em CpG. Os iniciadores reconhecem o modelo modificado com bissulfito mas não discriminam entre alelos metilados e não metilados. Sequências de iniciadores usadas no estágio 1 de amplificação do gene de MGMT são como se segue:

MGMT-estágio 1-Forward, 50-GGATATGTTGGGATAGTT- 30; e MGMT-estágio 1-Reverso, 50-CCAAAACCCCAAACCC- 30. Master Mix (Fermetas, Hanover, MD). O protocolo de amplificação por PCR para o estágio 1 é

como se segue: 95°C por 10 min, em seguida desnaturar a 95°C por 30 seg, recozer a 52°C por 30 seg, extensão a 72°C por 30 seg por 40 ciclos seguidos por uma extensão final de 10 min. Um volume de 25 µl é usado em todas as reações de PCR. Os produtos de PCR do estágio -1 são diluídos 50 vezes, e 5 µl desta diluição é submetido a uma reação de PCR do estágio -2

na qual são usados iniciadores específicos para modelo metilado ou não metilado. Sequências de iniciadores para o estágio 2 de PCR para a reação não metilada são MGMT-estágio 2-Forward, 50-

TTTGTGTTTTGATGTTTGTAGGTTTTTGT-30 e MGMT-estágio 2-Reverso, 50-AACTCCACACTCTTCCAAAACAAAACA- 30 e para a reação metilada

MGMT-estágio 2-forward 50-TTTCGACGTTCTAGGTTTTTCGC- 30 e MGMT-estágio 2-reverso 50-GCACTCTTCCGAAAACGAAACG- 30. O protocolo de amplificação por PCR para o estágio 2 é como se segue: 95°C por

10 min, em seguida desnaturar a 95°C por 15 seg, recozer a 62°C por 15 seg, extensão a 72°C por 15 seg por 40 ciclos seguidos por uma extensão

de final 10 min a 72°C. DNA de linfócitos humanos normais tratados in vitro com Sssl metiltransferase (New England Biolabs, Beverly, MA) é usado como controle positivo para alelos metilados de MGMT e DNA não tratado de linfócitos normais é usado como controle negativo para alelos metilados de MGMT. Cada reação de PCR (10 µl) é diretamente carregada sobre 4% de

gel agarose, corada com brometo de etídio e visualizada sob iluminação UV. Análise estatística pode ser realizada com métodos conhecidos na técnica, tais como os métodos de Kaplan-Meier, correlação e análises da importân-

cia estatística, por exemplo usando o programa de análise estatística Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

Análise do estado de metilação do promotor de metilguanina-DNA metiltransferase é realizada sobre tecido instantaneamente congelado dos pacientes. O estado de metilação de MGMT pode ser regularmente determinado a partir dos tumores. Em uma parte dos pacientes, as amostras testadas para estado de metilação do promotor de MGMT se comprovaram parcialmente metiladas (figura 1). Nenhuma das amostras apresentou metilação completa. A metilação incompleta observada pode ser devida a heterogeneidade do tumor, linfócitos do sangue periférico infiltrantes e/ou vasculatura. Para fins de comparação, pode ser determinado se metilação parcial do promotor da MGMT tumoral pode ser responsável por esta observação investigando o estado de metilação do promotor de MGMT das 6 linhagens celulares de GBM, incluindo a linhagem celular 145 a qual é estabelecida a partir de um paciente que é tratado com temozolomida e cujo tumor instantaneamente congelado também é analisado no estudo acima. Em quatro das seis linhagens celulares estudadas, observa-se metilação parcial do promotor (figura 2). Os resultados mostram que mesmo em linhagens celulares de GBM puras, pode existir metilação de promotor de MGMT parcial.

20 Figura 1

Estado de metilação do promotor de MGMT em amostras de biópsia de GBM, conforme determinado por uma reação de PCR específica para metilação estabelecida. DNA de linfócitos do sangue periférico normal (PBL) é usado como um controle para o promotor de MGMT não metilado (U), DNA enzimaticamente metilado de PBL (MPBL) serviu como um controle positivo para o promotor de MGMT metilado (M), e água é usada como um controle negativo para a reação de PCR. Uma escala de marcadores de 100 bp é carregada para estimar o tamanho molecular, conforme mostrado na escala à esquerda (L).

30 Figura 2

Estado de metilação do promotor de MGMT em linhagens celulares de GBM, conforme determinado por uma reação de PCR específica para

metilação estabelecida. Uma escala de marcadores de 100 bp é carregada para estimar o tamanho molecular, conforme mostrado na escala à esquerda (L).

5 A técnica de análise de MGMT descrita acima tem sido empregada na maioria dos estudos recentes mostrando que a metilação de MGMT é um preditor com sucesso da resposta a agentes alquilantes [1–3]. Esta técnica superou técnicas anteriores de medição da atividade enzimática depois que foi demonstrado que a metilação de MGMT era a principal causa de perda de atividade enzimática de MGMT no GBM.

10 Pacientes que são testados como pacientes apresentando metilação de MGMT ou que podem ser testados como pacientes apresentando metilação de MGMT, preferencialmente usando o método acima descrito, um método análogo do mesmo, ou qualquer outro método o qual é igualmente adequado de acordo com o entendimento daqueles versados na técnica, devem ser considerados como "pacientes metilados" de acordo com a invenção, mais preferencialmente como pacientes tendo um aumento do estado de metilação de DNA e/ou como pacientes apresentando metilação parcial ou completa ou no mínimo um promotor de no mínimo um gene de MGMT. Portanto eles pertencem ao coletivo de pacientes que podem ser
15 especial vantajosamente tratados pelos métodos de tratamento ou os medicamentos de acordo com a invenção.
20

No entanto, as técnicas referidas, por exemplo, o método descrito abaixo, podem ser usadas preferencialmente de acordo com a presente invenção com respeito ao estado de MGMT.

25 A eficácia quimioterapêutica, a capacidade da quimioterapia erradicar células tumorais sem causar toxicidade letal ao hospedeiro, depende da seletividade do fármaco. Uma classe de fármacos anticancerígenos, agentes alquilantes, causa morte celular por ligação ao DNA a qual distorce estruturalmente a estrutura helicoidal do DNA evitando a transcrição e trans-
30 lação do DNA. Em células normais, a ação prejudicial dos agentes alquilantes pode ser reparada por enzimas de reparo do DNA celular, em particular O⁶-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT) também conhecida como O⁶-

alquilguanina-DNA-alquiltransferase (AGAT). O nível de MGMT varia nas células tumorais, mesmo entre tumores do mesmo tipo. O gene codificando MGMT não é comumente mutado ou eliminado. Ao invés, baixos níveis de MGMT nas células tumorais são devidos a uma modificação epigenética; a região promotora de MGMT é metilada, deste modo inibindo a transcrição do gene de MGMT e evitando a expressão de MGMT.

Foi demonstrado por várias linhas de evidência que a metilação tem um papel na expressão genética, na diferenciação celular, na tumorigênese, na inativação do cromossoma X, na impressão genômica e em outros processos biológicos importantes. Em células eucarióticas, a metilação de resíduos citosina que estão imediatamente 5' para uma guanossina, ocorre predominantemente em regiões pobres de citosina-guanina (CG). Em contraste, ilhas de CpG permanecem não metiladas em células normais, exceto durante inativação do cromossoma X e impressão específica parental onde a metilação de regiões 5' regulatórias pode levar a repressão transcripcional. A expressão de um gene supressor tumoral também pode ser abolida por metilação de DNA de novo de um CpG normalmente não metilado.

A hipermetilação de genes codificando enzimas de reparo de DNA pode servir como marcadores para prever a resposta clínica a alguns tratamentos de câncer.

Alguns agentes quimioterápicos (incluindo agentes alquilantes, por exemplo) inibem a proliferação celular por reticulação de DNA, resultando em morte celular.

Esforços de tratamento com os agentes referidos podem ser impedidos e se desenvolve resistência a semelhantes agentes porque as enzimas de reparo de DNA removem as estruturas reticuladas. Em vista dos efeitos colaterais prejudiciais da maioria dos fármacos quimioterápicos, e a ineficácia de alguns fármacos para vários tratamentos, é desejável prever a resposta clínica ao tratamento com agentes quimioterápicos.

A Patente dos Estados Unidos Nº 6.773.897 descreve métodos relativos a tratamento quimioterápico de um distúrbio proliferativo celular. Em particular, é proporcionado um método para "prever a resposta clínica a al-

guns tipos de agentes quimioterápicos", incluindo agentes alquilantes específicos. O método acarreta determinação e comparação do estado de metilação de ácido nucléico codificando uma enzima de reparo de DNA de um paciente que necessite de tratamento com a de um sujeito que não necessite de tratamento. Qualquer diferença é considerada "preditiva" de resposta. O método, no entanto, não oferece sugestão de como melhorar o desfecho clínico para qualquer paciente com uma "previsão" desfavorável.

5 Temozolomida é um agente alquilante disponível na Schering Corp. sob o nome comercial de Temodar® nos Estados Unidos e Temodal®
10 na Europa.

Temodar® Cápsulas para administração oral contém temozolomida, um derivado de imidazotetrazina. O nome químico da temozolomida é 3,4-diidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-as-tetrazina-8-carboxamida (vide a Patente dos Estados Unidos Nº 5.260.291). Imagina-se que a citotoxicidade da temozolomida ou metabólito da mesma, MTIC, seja essencialmente devida a alquilação de DNA. Ocorre alquilação (metilação) essencialmente nas posições O⁶ e N⁷ da guanina.

15 Temodar® (temozolomida) Cápsulas são indicadas atualmente nos Estados Unidos para o tratamento de pacientes adultos com glioblastoma multiforme recém-diagnosticado bem como astrocitoma anaplásico refratário, isto é, pacientes em primeira recidiva que experimentaram progressão da doença em um regime de fármaco contendo uma nitrosouréia e procarbazina. Temodal® é aprovado atualmente na Europe para o tratamento de pacientes com glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico apresentando recaída ou progressão depois da terapia de
25 rotina.

De acordo com a invenção, alternativamente ao método descrito acima, o nível de metilação do gene de MGMT é avaliado determinando o nível de proteína MGMT em uma amostra obtida do paciente. O nível pode ser classificado como sendo "Muito Baixo", "Baixo", "Moderado", ou "Elevado", preferencialmente conforme descrito em mais detalhes abaixo.

30 A avaliação se ou não o gene de MGMT é metilado pode ser

realizada usando qualquer método de conhecimento de um versado na técnica. Técnicas úteis para detectar metilação de um gene ou ácido nucléico incluem, mas não estão limitadas às descritas por Ahrendt et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 91:332-339 (1999); Belsinky et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95:11891-11896 (1998), Clark et al., *Nucleic Acids Res.*, 22:2990-2997 (1994); Herman et al., *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 93:9821-9826 (1996); Xiong e Laird, *Nucleic Acids Res.*, 25:2532-2534 (1997); Eads et al., *Nuc. Acids. Res.*, 28:e32 (2002); Cottrell et al., *Nucleic Acids Res.*, 32:1-8 (2004). Todas as referências citadas aqui, neste pedido de patente de patente, são incorporadas aqui, a este pedido de patente de patente, por meio de referência.

PCR específico para metilação (MSP; Herman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93(18):9821-9826 (1996); Esteller et al., *Cancer Res.*, 59:793-797 (1999)) vide também a Patente dos Estados Unidos Nº 5.786.146, emitida em 28 de julho de 1998; a Patente dos Estados Unidos Nº 6,017.704, emitida em 25 de janeiro de 2000; a Patente dos Estados Unidos Nº 6.200.756, emitida em 13 de março de 2001; e a Patente dos Estados Unidos Nº 6.265.171, emitida em 24 de julho de 2001; a Patente dos Estados Unidos Nº 6.773.897 emitida em 10 de agosto de 2004; cujos conteúdos inteiros são incorporados aqui, a este pedido de patente de patente, por meio de referência, pode rapidamente avaliar o estado de metilação de virtualmente qualquer grupo de sítios CpG dentro de uma ilha de CpG, independente do uso de enzimas de restrição sensíveis a metilação. Este teste acarreta modificação inicial de DNA por bissulfito de sódio, convertendo todas as citosinas não metiladas, porém não as citosinas metiladas, em uracila, e subsequente amplificação com iniciadores específicos para DNA metilado versus não metilado. MSP requer somente pequenas quantidades de DNA, é sensível a 0,1% de alelos metilados de um dado locus de ilha de CpG, e pode ser realizado sobre DNA extraído de amostras embutidas em parafina. MSP elimina os resultados falso positivos inerentes às abordagens anteriores à base de PCR as quais se baseavam em clivagem de enzimas de restrição diferenciais para distinguir DNA metilado de não metilado. Este método é muito simples e pode ser usado sobre pequenas quantidades de

tecido ou umas poucas células.

Um exemplo ilustrativo de um teste Western blot útil para esta modalidade da invenção para medir o nível de proteína MGMT em amostras de pacientes é apresentado na Patente dos Estados Unidos Nº 5.817.514 por Li et al., cuja descoberta inteira é incorporada aqui, a este pedido de patente de patente, por meio de referência. Li et al. descreveu anticorpos monoclonais capazes de ligar especificamente ou a proteína MGMT humana nativa ou a proteína MGMT humana tendo um sítio ativo o qual é alquilado. Um exemplo ilustrativo de uma técnica imunohistoquímica útil para esta modalidade da invenção para medir o nível de proteína MGMT em amostras de pacientes é apresentado na Patente dos Estados Unidos Nº 5. 407.804, cuja descoberta inteira é incorporada aqui, a este pedido de patente de patente, por meio de referência. São revelados anticorpos monoclonais os quais são capazes de ligar especificamente à proteína MGMT em preparações de células únicas (testes de colocação imunohistoquímica) e em extratos celulares (imunoensaios).

O uso de leitura de fluorescente acoplada com digitalização da imagem celular é descrito e permite a medição quantitativa dos níveis de MGMT em amostras do paciente e controle, incluindo mas não limitadas a amostras de biópsia tumoral.

Técnicas úteis para medir a atividade enzimática de proteína MGMT incluem mas não estão limitadas aos métodos descritos por: Myrnes et al., Carcinogenesis, 5:1061-1 064 (1984); Futscher et al., Cancer Comm., 1: 65-73 (1989); Kreklaw et al., J. Pharmacol. Exper. Ther., 297(2):524-530 (2001); and Nagel et al., Anal. Biochem., 321(1):38-43 (2003), cujas descrições inteiras são incorporadas aqui, a este pedido de patente de patente, em suas totalidades.

De acordo com um modo desta invenção, o nível de proteína MGMT expressado por células do paciente é avaliado por medição da proteína MGMT, por exemplo, por Western blot usando um anticorpo específico para MGMT, vide por exemplo, a Patente dos Estados Unidos Nº 5.817.514 (supra) por Li et al. para uma descrição de um teste Western blot para de-

terminar o nível de MGMT. O nível é comparado com o expressado por linfócitos normais conhecidos por expressar MGMT.

Os níveis de proteína MGMT dos pacientes são preferencialmente classificados como se segue: Muito Baixo = 0 a 30% da MGMT expressada por linfócitos normais; Baixo = 31 a 70% da MGMT expressada por linfócitos normais; Moderado = 71 a 90% e Elevado = 91 a 300% ou mais da MGMT expressada por linfócitos normais.

Pacientes que são testados como pacientes tendo níveis Moderados ou menores de proteína MGMT ou que podem ser testados como pacientes tendo níveis Moderados ou menores de proteína MGMT, preferencialmente usando o método acima descrito, um método análogo do mesmo, ou qualquer outro método o qual é igualmente adequado de acordo com o entendimento daqueles versados na técnica, devem ser considerados como "pacientes metilados" de acordo com a invenção. Portanto eles pertencem ao coletivo de pacientes que podem ser tratados especial vantajosamente pelos métodos de tratamento ou os medicamentos de acordo com a invenção.

Por conseguinte, pacientes que têm ou foi demonstrado que têm nível Moderado (= 71 a 90%), preferencialmente (Baixo = 31 a 70%) e mais preferencialmente Muito Baixo (= 0 a 30%), da MGMT expressada por linfócitos normais devem ser considerados preferencialmente como "pacientes metilados" de acordo com a invenção, mais preferencialmente como pacientes tendo um aumento do estado de metilação de DNA e/ou como pacientes apresentando metilação parcial ou completa ou no mínimo um promotor de no mínimo um gene de MGMT. Portanto eles pertencem ao coletivo de pacientes que podem ser tratados especial vantajosamente pelos métodos de tratamento ou os medicamentos de acordo com a invenção.

Portanto, um objetivo especialmente preferencial da invenção é um método ou um uso conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, em que o medicamento deve ser usado no tratamento de pacientes tendo um aumento do estado de metilação de DNA.

Portanto, um objetivo especialmente preferencial da invenção é

um método ou um uso conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, em que o medicamento deve ser usado no tratamento de pacientes apresentando metilação parcial ou completa ou no mínimo um promotor de no mínimo um gene de MGMT.

5 Portanto, um objetivo especialmente preferencial da invenção é um método ou um uso conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, em que o medicamento deve ser usado no tratamento de pacientes, tendo um nível Moderado, preferencialmente um nível Baixo e mais preferencialmente um nível Muito Baixo de proteína MGMT, preferencialmente em
10 comparação da MGMT expressada por linfócitos normais.

 Portanto, um objetivo especialmente preferencial da invenção é um método ou um uso conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, em que o medicamento deve ser usado no tratamento de pacientes tendo um aumento do estado de metilação de DNA, e em que o referido método compreende a administração de um ou mais agentes alquilantes, preferencialmente selecionados entre, mostardas de nitrogênio, compostos de etilenoimina, sulfonatos de alquila e outros compostos com uma ação de alquilação, preferencialmente selecionados entre nitrosouréias, preferencialmente ACNU, BCNU e CCNU, bussulfan, melfalan, carboplatina, cisplatina,
15 oxaliplatina, ciclofosfamida, dacarbazina, carmustina, ifosfamida e lomustina, temozolomida e altretamina, ou camptotecina.

 Portanto, um objetivo especialmente preferencial da invenção é um método ou um uso conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, em que o medicamento deve ser usado no tratamento de pacientes
25 apresentando metilação parcial ou completa ou no mínimo um promotor de no mínimo um gene de MGMT e em que o referido método compreende a administração de um ou mais agentes alquilantes, preferencialmente selecionados entre, mostardas de nitrogênio, compostos de etilenoimina, sulfonatos de alquila e outros compostos com uma ação de alquilação, preferencialmente selecionados entre nitrosouréias, preferencialmente ACNU, BCNU
30 e CCNU, bussulfan, melfalan, carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, ciclofosfamida, dacarbazina, carmustina, ifosfamida e lomustina, temozolomida e

altretamina, ou camptotecina.

Portanto, um objetivo especialmente preferencial da invenção é um método ou um uso conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, em que o medicamento deve ser usado no tratamento de pacientes, tendo um nível Moderado, preferencialmente um Baixo e mais preferencialmente um nível Muito Baixo de proteína MGMT, preferencialmente em comparação da MGMT expressada por linfócitos normais, e em que o referido método compreende a administração de um ou mais agentes alquilantes, preferencialmente selecionados entre, mostardas de nitrogênio, compostos de etilenoimina, sulfonatos de alquila e outros compostos com uma ação de alquilação, preferencialmente selecionados entre nitrosouréias, preferencialmente ACNU, BCNU e CCNU, bussulfan, melfalan, carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, ciclofosfamida, dacarbazina, carmustina, ifosfamida e lomustina, temozolomida e altretamina, ou camptotecina.

Nos métodos ou usos descritos acima com respeito a MGMT, os métodos ou usos preferencialmente compreendem a administração de um ou mais ligantes de integrina específicos, preferencialmente selecionados entre ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), os derivados, solvatos e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, e especialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val).

Métodos para avaliar um estado de metilação de DNA aumentado e/ou apresentando metilação parcial ou completa ou no mínimo um promotor de no mínimo um gene de MGMT em pacientes são conhecidos na técnica. Por conseguinte, pacientes a serem tratáveis benéficamente pelos métodos ou alguns usos conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, podem ser prontamente determinados por aqueles versados na técnica.

Um objetivo preferencial da presente invenção é um método ou um uso conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, em que o medicamento deve ser usado no tratamento de câncer recidivante, por exemplo em um cenário de segunda linha de tratamento ou de tratamento subsequente.

Um objetivo mais preferencial da presente invenção é um método ou um uso conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, em que o medicamento deve ser usado no tratamento de câncer recidivante, por exemplo em um cenário de segunda linha de tratamento ou de tratamento subsequente, em que o câncer é selecionado entre o grupo consistindo em astrocitoma, mais preferencialmente astrocitoma grau II, III e/ou IV, e especialmente consistindo em glioblastoma ou glioblastoma multiforme.

Um objetivo ainda mais preferencial da presente invenção é um método ou um uso conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, em que o medicamento deve ser usado no tratamento de câncer recém-diagnosticado, preferencialmente em um cenário de tratamento de primeira linha.

Um objeto especialmente preferencial da presente invenção é um método ou um uso conforme descrito aqui, neste pedido de patente de patente, em que o medicamento deve ser usado no tratamento de câncer recém-diagnosticado, preferencialmente em um cenário de tratamento de primeira linha, em que o câncer é selecionado entre o grupo consistindo em astrocitoma, mais preferencialmente astrocitoma grau II, III e/ou IV, e especialmente consistindo em glioblastoma ou glioblastoma multiforme.

20 Exemplos

Os exemplos seguintes são dados de modo a auxiliar o técnico versado áara melhor entender a presente invenção a título de exemplificação. Os exemplos não pretendem limitar o âmbito de proteção conferido pelas reivindicações. As características, propriedades e vantagens exemplificadas para os compostos e usos definidos nos exemplos podem ser atribuídas a outros compostos e usos não especificamente descritos e/ou definidos nos exemplos, mas estando sob o âmbito do que é definido nas reivindicações.

Exemplo 1: Radioterapia de modelo de glioblastoma ortotópico de rato, experimentos de esquemas de Cilengitide (= ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val))

Ratos nus *NIH rnu* são anestesiados, restritos, e injetados por via intracerebral 1 mm retro orbitalmente, 3 mm à direita do bregma e em uma profundi-

- dade de 2,5 mm com 5×10^5 U251 células de glioblastoma humano suspensas em 10 μ l de meio de cultura, usando uma seringa Hamilton no. 2701 equipada com uma agulha calibre 26, essencialmente conforme previamente descrito (Engebraaten et al., 1999). Depois de 14 dias, cilengitide (4 mg/kg) é administrado como um bolus intraperitoneal em PBS, em vários tempos (8 h, 4 h, 2 h, 1 h) antes de um único tratamento com único feixe colimado, dorsal-ventral de 6 MV raios X, de modo que 95 a 100% da dose do eixo central de 25 Gy atinja o volume tumoral (Kim et al., 1999). Cada um dos 7 dias subsequentes os animais também receberam um bolus i.p. idêntico de cilengitide. Os animais são mantidos com alimento e bebida à vontade até se tornarem moribundos, ou são amostrados para análise de tecido (nos grupos t-4 e t-8 h, onde os animais estão saudáveis depois de 230 dias pós injeção de tumor). Uma curva de sobrevivência de Kaplan-Meier é calculada e plotada (figura 1) a partir dos dados brutos (Tabela 1). Todos os animais no grupo da monoterapia com RT morreram por volta de 120 dias.

Lista de Referência:

- Engebraaten, O., Hjortland, G.O., Hirschberg, H., and Fodstad, O. (1999). Growth of precultured human glioma specimens in nude rat brain. *J. Neurosurg.* 90, 125-132.
- Kim, J.H., Khil, M.S., Kolozsvary, A., Gutierrez, J.A., and Brown, S.L. (1999). Fractionated radiosurgery for 9L gliosarcoma in the rat brain. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45, 1035-1040.

O Resultados são dados na Tabela 1 abaixo e na figura 1:

Tabela 1

Grupo	Tempo Pré-Irradiação	Nº do Animal	Tratamento	Data da Injeção	Data da Radiação	Data do Término	Dias Pós-Implante
89	8 horas	G89-1	Rt	03/03/2005	17/03/2005	(Doente) 6/7/2005	96
89	8 horas	G89-2	Rt	03/03/2005	17/03/2005	(Doente) 6/17/2005	106
89	8 horas	G89-3	Rt + EMD	03/03/2005	17/03/2005	(Saudável) 11/15/2005	257
89	8 horas	G89-4	Rt + EMD	03/03/2005	17/03/2005	(Saudável) 11/15/2005	257

Grupo	Tempo Pré-Irradiação	Nº do Animal	Tratamento	Data da Injeção	Data da Radiação	Data do Término	Dias Pós-Implante
89	8 horas	G89-5	Rt + EMD	03/03/2005	17/03/2005	(Vivo) 12/15/2005	287
89	8 horas	G89-6	Rt + EMD	03/03/2005	17/03/2005	(Vivo) 12/15/2005	287
90	4 horas	G90-1	Rt	05/04/2005	19/04/2005	(Doente) 7/20/2005	106
90	4 horas	G90-2	Rt	05/04/2005	19/04/2005	(Doente) 7/29/2005	115
90	4 horas	G90-3	Rt + EMD	05/04/2005	19/04/2005	(Saudável) 11/29/2005	238
90	4 horas	G90-4	Rt + EMD	05/04/2005	19/04/2005	(Saudável) 11/29/2005	238
90	4 horas	G90-5	Rt + EMD	05/04/2005	19/04/2005	(Vivo) 12/15/2005	254
90	4 horas	G90-6	Rt + EMD	05/04/2005	19/04/2005	(Vivo) 12/15/2005	254
91	2 horas	G91-1	Rt	12/04/2005	26/04/2005	(Doente) 7/26/2005	105
91	2 horas	G91-2	Rt	12/04/2005	26/04/2005	(Doente) 8/12/2005	122
91	2 horas	G91-3	Rt + EMD	12/04/2005	26/04/2005	(Doente) 8/10/2005	120
91	2 horas	G91-4	Rt + EMD	12/04/2005	26/04/2005	(Doente) 9/6/2005	147
91	2 horas	G91-5	Rt + EMD	12/04/2005	26/04/2005	(Doente) 9/21/2005	162
91	2 horas	G91-6	Rt + EMD	12/04/2005	26/04/2005	(Doente) 10/25/2005	196
92	1 hour	G92-1	Rt	12/05/2005	26/05/2005	(Doente) 8/26/2005	106
92	1 hour	G92-2	Rt	12/05/2005	26/05/2005	(Doente) 9/1/2005	112
92	1 hour	G92-3	Rt + EMD	12/05/2005	26/05/2005	(Doente) 9/1/2005	112
92	1 hour	G92-4	Rt + EMD	12/05/2005	26/05/2005	(Doente) 9/2/2005	113
92	1 hour	G92-5	Rt + EMD	12/05/2005	26/05/2005	(Doente) 9/19/2005	130

Grupo	Tempo Pré-Irradiação	Nº do Animal	Tratamento	Data da Injeção	Data da Radiação	Data do Término	Dias Pós-Implante
92	1 hour	G92-6	Rt + EMD	12/05/2005	26/05/2005	(Doente) 9/30/2005	141

Doente = moribundo e removido do estudo

Saudável = indica amostrado para tecido na data mostrada, porém vivo neste ponto

Vivo = sobrevivente no ponto de tempo mostrado.

- 5 Tempo pré-irradiação = quando é administrado cilengitide 4 mg/kg.

Rt = radioterapia 25 Gy

EMD = cilengitide bolus de 4 mg/kg

Convenção de datas americanas na data de coluna de término, européias na data da coluna de radiação

- 10 **Exemplo 2:** Teste Fase IIa de Cilengitide ((= ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val))) Terapia com Agente Único em Pacientes com Glioblastoma Recorrente

- 15 **Antecedentes:** O presente estudo fase IIa foi planejado para avaliar a segurança, toxicidade, e atividade clínica do pentapeptídeo RGD cíclico cilengitide ((= ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val))), um inibidor das integrinas $\alpha v \beta 3$ e $\alpha v \beta 5$, como um único agente em doses de 500 e 2000 mg em pacientes (pts) com glioblastoma recidivante (GBM).

- 20 **Métodos:** Neste estudo aberto multicêntrico, randomizado, não controlado, pacientes com GBM e doença mensurável que recidivaram depois de terapia prévia com temozolomida e radioterapia foram randomizados para receber cilengitide em doses de ou 500 mg ou 2000 mg i.v., 2x/semana, até a progressão. O diagnóstico histopatológico e estudo por imagens de MRI foram submetidos a revisão oculta independente. O desfecho primário foi Sobrevida Livre de Progressão (PFS) em 6 meses (mths). Desfechos secundários
- 25 incluíram resposta, sobrevida, tempo para progressão da doença, segurança, tolerabilidade e farmacocinética.

Resultados: Incremento real; 81 pacientes (Status de Performance de Karnofsky médio 80%; idade média 57 anos) em 15 locais. 41 pacientes receberam 500 mg e 40 pacientes para receber 2000 mg de cilengitide i.v. 2x/ se-

mana. Não foi observado desequilíbrio óbvio nos fatores de prognóstico. Infusões médias;16 [faixa, 4-179]. Eventos adversos (AEs) grau 3 NCI CTC relacionados com o tratamento incluíram enzimas hepáticas elevadas (em 500 mg), artralgia/mialgia (em 500 mg), e aumento do peso/edema (em 2000 mg) em 1 paciente, respectivamente. Não foram reportados AEs grau 4 relacionados com a terapia pelos pesquisadores. Foi reportada uma hemorragia cerebral CTC grau 2, possivelmente relacionada ou com o fármaco ou com a doença. A taxa de Sobrevida Livre de Progressão (PFS) em 6 meses foi de 16,1% (n = 13/81 pacientes). 10 destes pacientes (12,3 %, n = 4 com 500 mg, n = 6 com 2000 mg) receberam 12 ou mais ciclos de terapia (1 ciclo = 4 semanas). Seis pacientes (7,4%) ainda estavam livres de progressão e em tratamento por ocasião de quando este resumo foi publicado. No ramo de 500 mg, a Sobrevida Global média (mOS) foi de 6,5 meses [95% de CI: 5,2 a 9,3 meses], a taxa de sobrevida global (OS) de 12 meses foi 24,4%. No ramo de 2000 mg, a Sobrevida Global média foi de 9,9 meses [95% de CI, 6,3 a 15,7 meses], a taxa de sobrevida global (OS) de 12 meses foi de 37,5%. Embora não estatisticamente significativa, houve uma tendência para melhor controle do tumor em pacientes recebendo 2000 mg 2x/ semana.

Conclusão: Cilengitide foi bem-tolerado em terapia de único agente em dos níveis de dose. Cilengitide demonstrou vantajosa atividade de agente único em glioblastoma recidivante, com estabilização da doença de longo termo em um subgrupo de pacientes.

Exemplo 3: Teste Fase I/IIa de Cilengitide (= ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)) e Temozolomida com Radioterapia Concomitante, Seguido por Terapia de Manutenção com Temozolomida e Cilengitide em Pacientes Com Glioblastoma Recém-Diagnosticado (GBM).

Finalidade: Avaliar a segurança, toxicidade, e eficácia da combinação do pentapeptídeo RGD cíclico Cilengitide (= ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val)), um inibidor de integrinas $\alpha\beta3$ e $\alpha\beta5$, em adição a temozolomida (TMZ) e radioterapia (RT).

Pacientes e Métodos: Cinquenta e dois pacientes (PS 0-1: 92%, 2: 8%; idade média 57 anos) depois da biópsia (n= 9/17%) ou ressecção tumoral (n =

43/83%) foram tratados com TMZ/RT padrão (Stupp et al. NEJM 2005). Além disso Cilengitide (500 mg i.v., 2x/ semana) foi iniciado uma semana antes de TMZ/RT e administrado por toda a duração da quimioterapia ou até a progressão. O desfecho primário foi índice de sobrevida livre de progressão em 6 meses (alvo: 65%). Os pacientes foram seguidos com MRI a cada 2 meses. O diagnóstico histopatológico e estudo por imagens de MRI foram revisados de modo independente, o estado de metilação do promotor de MGMT foi avaliado em 45 (86,5%) pacientes.

Resultados: Quarenta e seis pacientes (92%) completaram RT, $\geq 90\%$ de TMZ concomitante foi recebida por 42 pacientes e cilengitide por 45 pacientes. 20 pacientes (3 em andamento) completaram 6 ciclos de manutenção de TMZ e cilengitide. A toxicidade hematológica grau 3 e 4 observada foi: linfopenia (28/52, 53,8%), trombocitopenia (7/52 pacientes, 13,4%) e neutropenia (5/52, 9,6%). Foram reportadas toxicidades não hematológicas grau 3 relacionadas com o tratamento para $n = 3/52$ (5,7%) pacientes: sintomas constitucionais (astenia, fadiga, anorexia, $n = 3$); testes de função hepática elevados ($n = 1$), trombose venosa profunda e embolismo pulmonar ($n = 1$). Um paciente com um histórico de diverticulose sigmóide sofreu perfuração sigmóide (grau 2). No total, 34/52 (65,4% [95% CI, 50,9 a 78,0%]) dos pacientes estavam livres de progressão em 6 meses. Pacientes com metilação do promotor genético O⁶-Metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT) no tumor tiveram mais probabilidade de atingir 6 meses de desfecho de sobrevida livre de progressão (PFS). No total, 34/52 (65,4% [95% CI, 50,9 a 78,0%]) dos pacientes estavam livres de progressão em 6 meses. Uma importante contribuição para o resultado global foi proporcionada por um subgrupo de pacientes (23/52 sujeitos, com promotor de MGMT metilado, silenciando a enzima de reparo de DNA MGMT), o qual apresentou um forte aumento do índice de PFS-6 comparado com controle histórico (91% vs. 69%). O outro subgrupo importante (22/52, promotor de MGMT não metilado) apresentou uma diferença menos relevante para o controle histórico (40,9% vs. 40%), a qual provavelmente é significativamente aprimorada por uma maior dosagem de Cilengitide em comparação com o subgrupo com promotor de MGMT metila-

do. Especialmetne o estudo atingiu seu desfecho primário (PFS-6 = 65,4%)

Conclusão: O estudo atingiu seu desfecho primário. A combinação do peptídeo RGD inibidor de integrina Cilengitide e TMZ/RT foi bem tolerada, PFS em 6 meses é muito benéfico. Metilação do promotor genético MGMT pro-

5 porciona prognóstico ainda melhor.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para a produção de um medicamento para o uso oportuno e combinado como uma terapia de combinação para o tratamento de câncer, o medicamento compreendendo, preferencialmente em duas formas de terapia distintas,
 - a) uma composição contende no mínimo um ligante de integrina específico, e
 - b) no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a),
- em que a) é administrado 1 a 8 horas (h), preferencialmente 2 a 6 h, e mais preferencialmente 2 a 4 h antes da aplicação de b).
2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que no mínimo um ligante de integrina é selecionado entre o grupo consistindo em α_v inibidores de integrina, preferencialmente $\alpha_v\beta_3$ inibidores, mais preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal).
3. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que no mínimo um agente coterapêutico contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a) é selecionado entre o grupo consistindo em agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos, agentes imunotóxicos e/ou radioterapia.
4. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que no mínimo um agente coterapêutico contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a) é selecionado entre o grupo consistindo em agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos, agentes imunomoduladores e/ou agentes imunotóxicos presentes sob a forma de composições.
5. Método de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a) é radioterapia.
6. Método para o tratamento de câncer caracterizado por tratar um sujeito que necessite do mesmo com uma quantidade terapeuticamente eficaz de no mínimo um ligante de integrina a) e no mínimo um agente cote-

rapêutico adicional contra câncer b) sendo diferente de no mínimo um ligante de integrina específico a),. em que a) é administrado 1 a 8 horas (h), preferencialmente 2 a 6 h, e mais preferencialmente 2 a 4 h antes da aplicação de b).

5 7. Método de acordo com a reivindicação 6, em que no mínimo um ligante de integrina é selecionado entre o grupo consistindo em α_v inibidores de integrina, preferencialmente $\alpha_v\beta_3$ inibidores, mais preferencialmente ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal).

10 8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 e 7, em que no mínimo um agente coterapêutico contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a) é selecionado entre o grupo consistindo em agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos, agentes imunotóxicos e/ou radioterapia.

15 9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 6, 7 e 8, em que no mínimo um agente coterapêutico contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a) é selecionado entre o grupo consistindo em agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos e/ou agentes imunotóxicos estando sob a forma de composições farmacêuticas.

20 10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 6, 7, 8 e 9, em que no mínimo um agente coterapêutico adicional contra câncer diferente de no mínimo um ligante de integrina específico de a) é radioterapia.

25 11. Uso de no mínimo um ligante de integrina a) e no mínimo um agente coterapêutico contra câncer b) diferente do referido ligante de integrina para o tratamento de câncer em um sujeito que necessite do mesmo, em que a) é administrado 1 a 8 horas (h), preferencialmente 2 a 6 h, e mais preferencialmente 2 a 4 h antes da aplicação de b).

30 12. Uso de no mínimo um ligante de integrina específico, compreendendo ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), os derivados, solvatos e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer, em que o medicamento deve ser usado em combinação com radioterapia, preferencialmente radiação de feixe

externo, em que no mínimo o ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), os derivados, solvatos e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo é administrado 1 a 10 horas (h), preferencialmente 1 a 6, mais preferencialmente 2 a 8, ainda mais preferencialmente 3 a 8 h, ainda mais preferencialmente 3 a 6 e especialmente 4 a 8 h antes da aplicação da radioterapia.

13. Uso de no mínimo um ligante de integrina específico, compreendendo ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), os derivados, solvatos e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de tumores cerebrais primários, em que o medicamento deve ser usado em combinação com radioterapia, preferencialmente radiação de feixe externo, em que no mínimo o ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), os derivados, solvatos e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo é administrado a um paciente em uma quantidade de cerca de 1000 mg por semana ou cerca de 4000 mg por semana.

14. Uso de no mínimo um ligante de integrina específico, compreendendo ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), os derivados, solvatos e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de tumores, em que o medicamento deve ser usado em combinação com temozolomida e/ou radioterapia, preferencialmente radiação de feixe externo, em que no mínimo o ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), os derivados, solvatos e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo é administrado a um paciente em uma quantidade de 800 mg a 7000 mg por semana.

15. Uso de acordo com uma das reivindicações 12 a 14, em que ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMeVal) é administrado a um paciente em uma quantidade de cerca de 1000 mg por semana, cerca de 1500 mg por semana, cerca de 2500 mg por semana, cerca de 4000 mg por semana ou cerca de 6000 mg por semana.

16. Uso de acordo com a reivindicação 13 ou 15, em que a quantidade de cerca de 1000 mg por semana ou cerca de 4000 mg por se-

mana é administrada em um esquema de administração de duas vezes por semana, e a quantidade de cerca de 1500 mg por semana ou cerca de 6000 mg por semana é administrada em um esquema de administração de três vezes por semana.

5 17. Uso de acordo com a reivindicação 13, 15 ou 16, em que a quantidade de cerca de 1000 mg por semana é administrada em um esquema de administração de duas vezes por semana consistindo em cerca de 500 mg por administração ou a quantidade de cerca de 4000 mg por semana é administrada em um esquema de administração de duas vezes por semana de cerca de 2000 mg por administração.

10 18. Uso de acordo com uma das reivindicações 13 a 17, em que no mínimo o ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), os derivados, solvatos e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo é administrado 1,5 a 20 horas (h), preferencialmente 2 a 16 h, mais preferencialmente 2 a 12 h, ainda mais preferencialmente 2 a 10 h, ainda mais preferencialmente 3 a 10 h e especialmente 2 a 8 h antes da aplicação da radioterapia.

15 19. Uso de acordo com uma das reivindicações 13 a 17, em que no mínimo o ligante de integrina específico ciclo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NMe-Val), os derivados, solvatos e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo é administrado 1 a 10 horas (h), preferencialmente 1 a 6, mais preferencialmente 2 a 8, ainda mais preferencialmente 3 a 8 h, ainda mais preferencialmente 3 a 6 e especialmente 4 a 8 h antes da aplicação da radioterapia.

20 20. Método ou um uso de acordo com uma das reivindicações 1 a 12 e/ou 14 a 19, em que o câncer é selecionado entre câncer intracerebral, câncer de cabeça e pescoço, câncer retal, câncer pulmonar de células pequenas, câncer pulmonar de células não-pequenas, glioblastoma multiforme, câncer pulmonar de células pequenas, câncer pulmonar de células não-pequenas, câncer de mama, melanoma metastático, câncer de próstata metastático independente de androgênio, câncer de próstata metastático dependente de androgênio, e metástases cerebrais dos mesmos.

25 21. Método ou um uso de acordo com uma das reivindicações 1

a 20, em que é aplicada no mínimo um agente coterapêutico contra câncer diferente de radioterapia, preferencialmente selecionado entre agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos e/ou agentes imunotóxicos, mais preferencialmente selecionado entre Temozolomida, Cisplatina, Oxaliplatina, Carboplatina, 5-FU, Darcabazina, Procarbazina, Vinblastina, Vincristina, Irinotecan, Taxol, Paclitaxel, Docetaxel, Gencitabina, Gleevec, Iressa, Tarceva e Nexavar, Herceptin, Bevacizumab, Cetuximab, Nimotuzumab, Sorafenib, Sunitinib e ZD6474 (ZACTIMA®), e ainda mais preferencialmente selecionado entre Temozolomida, Cisplatina, Oxaliplatina, Vinblastina, Taxol, Gencitabina, Gleevec e Iressa

22. Método ou um uso de acordo com uma das reivindicações 1 a 21, em que adicionalmente é aplicado um agente coterapêutico adicional contra câncer, preferencialmente selecionado entre agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos e/ou agentes imunotóxicos, mais preferencialmente selecionado entre Temozolomida, Cisplatina, Oxaliplatina, Carboplatina, 5-FU, Darcabazina, Procarbazina, Vinblastina, Vincristina, Irinotecan, Taxol, Paclitaxel, Docetaxel, Gencitabina, Gleevec, Iressa, Tarceva e Nexavar, Herceptin, Bevacizumab, Cetuximab, Nimotuzumab, Sorafenib, Sunitinib e ZD6474 (ZACTIMA®), e ainda mais preferencialmente selecionado entre Temozolomida, Cisplatina, Oxaliplatina, Vinblastina, Taxol, Gencitabina, Gleevec e Iressa.

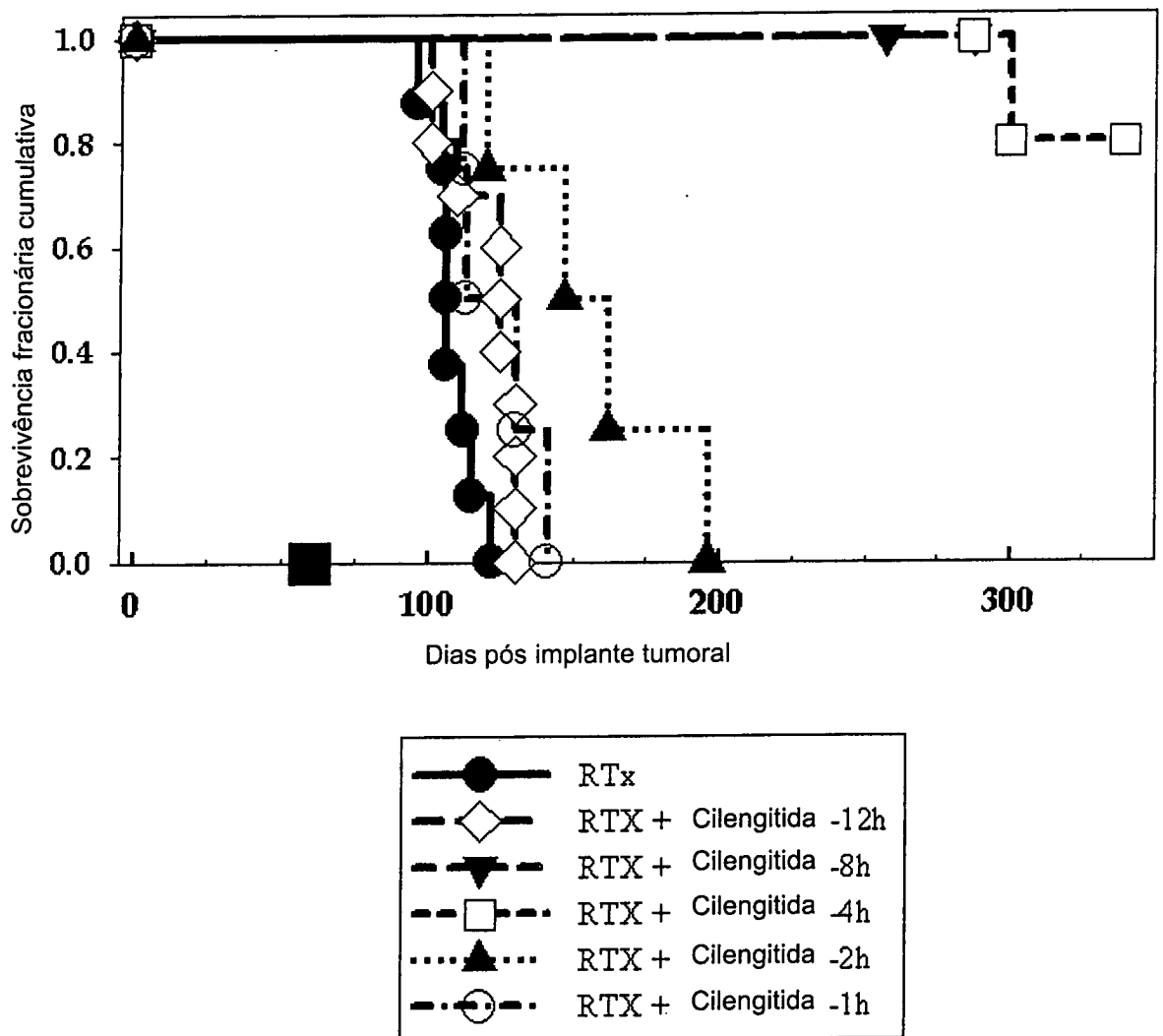
23. Método ou um uso de acordo com uma das reivindicações 1 a 22, em que o medicamento deve ser usado no tratamento de pacientes tendo um estado de metilação de DNA aumentado.

24. Método ou um uso de acordo com uma das reivindicações 1 a 22, em que o medicamento deve ser usado no tratamento de pacientes apresentando metilação parcial ou completa ou no mínimo um promotor de no mínimo um gene MGMT.

25. Método ou um uso de acordo com uma das reivindicações 1 a 24, em que o medicamento deve ser usado no tratamento de câncer recém-diagnosticado, preferencialmente em um cenário de tratamento de primeira linha.

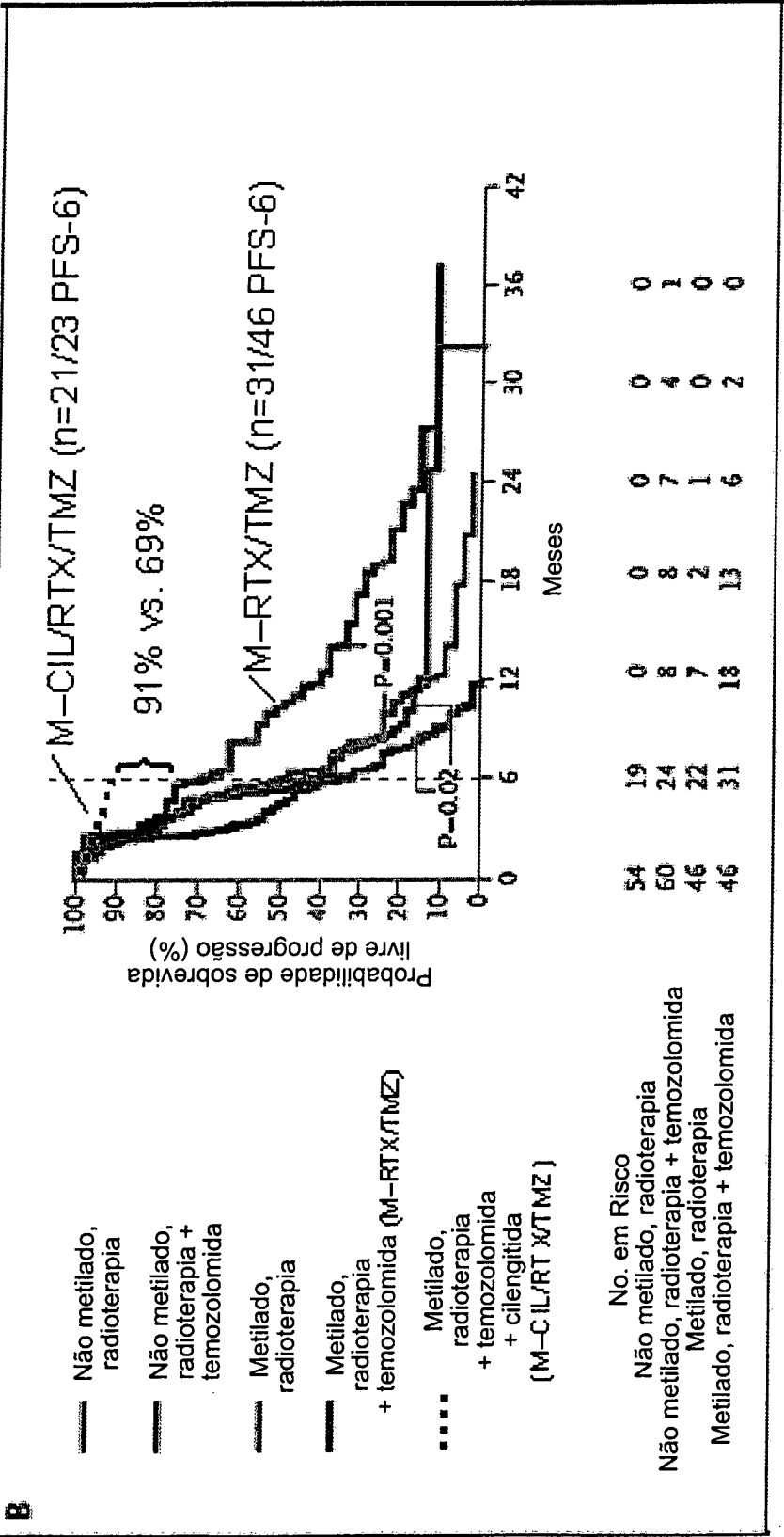
Fig.1

Curvas da sobrevivência de Kaplan Meier de ratos nude portando glioblastomas U251 derivados ortótopicos humanos



O quadrado preto representa a sobrevivência de animais não irradiados

Fig.2



RESUMO

Patente de Invenção: "TERAPIA ESPECÍFICA USANDO LIGANTES DE INTEGRINA PARA TRATAR CÂNCER".

A presente invenção refere-se a uma terapia de combinação para o tratamento de tumores e metástases tumorais compreendendo administração de ligantes de integrina, preferencialmente integrina antagonistas, junto com agentes co-terapêuticos ou formas de terapia que têm eficácia sinérgica quando administrados consecutivamente com os referidos ligantes, tais como agentes quimioterápicos e ou terapia de radiação. A terapia resulta em um potencial aumento sinérgico do efeito de inibição de cada terapêutico individual sobre a proliferação de células tumorais, produzindo tratamento mais eficaz do que o visto por administração de um componente individual sozinho, simultaneamente ou não no regime de dosagem da presente invenção.